



Торговое название: ЗОЛОФТ®/ ZOLOFT®

Международное непатентованное название (INN): Сертралин/Sertraline

Химическое название – цис-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-N-метил-1-нафталенамин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой.

Состав

Активный компонент: сертралина гидрохлорид в дозе, соответствующей 50 мг или 100 мг сертралина.

Вспомогательные вещества: кальций фосфорнокислый, целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза, натрия крахмал гликолат, магния стеарат, гидроксипропилметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, полисорбаты, титана двуокись (E171).

Описание: белые продолговатые таблетки. На поверхности таблетки выдавлено с одной стороны "Pfizer", с другой стороны для дозировки 50 мг "ZLT-50" (с риской), для дозировки 100 мг - "ZLT-100".

Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант; Код ATX N06AB06

Фармакодинамические свойства

Сертралин – антидепрессант, мощный специфический ингибитор обратного захвата серотонина (5-HT) в нейронах. Он оказывает очень слабое влияние на обратный захват норадреналина и дофамина. В терапевтических дозах сертралин блокирует захват серотонина в тромбоцитах человека. Он не оказывает стимулирующего, седативного или антихолинергического действия. Благодаря селективному угнетению захвата 5-HT, сертралин не усиливает адренергическую активность. Сертралин не обладает сродством к мускариновым (холинергическим), серотонинэргическим, допаминергическим, адренергическим, гистаминергическим, ГАМК-или бензодиазепиновым рецепторам.

Сертралин не вызывает лекарственной зависимости, не вызывает увеличение массы тела при длительном приеме.

Фармакокинетические свойства

Абсорбция – высокая (но с медленной скоростью). Биодоступность повышается во время приема пищи на 25%. Пища увеличивает максимальную концентрацию (C_{max}) на 25% и укорачивает время достижения максимальной концентрации (T_{cmax}). У человека при лечении сертралином в дозе от 50 мг до 200 мг один раз в сутки в течение 14 дней концентрация препарата в плазме достигала пика (C_{max}) через 4,5 - 8,4 часов после приема. C_{max} и площадь под кривой концентрация-время (AUC) пропорциональны дозе в пределах 50-200 мг сертралина 1 раз в сутки в течение 14 дней, при этом выявляется линейный характер фармакокинетической зависимости. Фармакокинетический профиль у подростков и пожилых людей не отличаются от таковых у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) сертралина у молодых и пожилых мужчин и женщин составляет 22-36 ч. Соответственно конечному $T_{1/2}$ наблюдается примерно двухкратная кумуляция препарата до наступления равновесных концентраций через 1 неделю лечения (прием дозы один раз в сутки). Связывание с белками плазмы равно примерно 98%. Показано, что фармакокинетика сертралина у детей с ОКР (см. ниже) сходна с таковой у взрослых (хотя у детей метаболизм сертралина является несколько более активным). Однако, учитывая более низкую массу тела у детей (особенно в возрасте 6-12 лет), препарат рекомендуется применять в меньшей дозе, чтобы избежать чрезмерных уровней его в плазме.

Сертралин подвергается активной биотрансформации при первом прохождении через печень. Основным метаболит, обнаруженный в плазме, N-десметилсертралин, значительно уступает (примерно в 20 раз) сертралину по активности *in vitro* и фактически не активен на моделях депрессии *in vivo*. $T_{1/2}$ N-десметилсертралина варьирует в пределах 62 - 104 часа. Сертралин и N-десметилсертралин активно биотрансформируются; образующиеся метаболиты выводятся в равных количествах с калом и мочой. Неизмененный сертралин выводится с мочой в незначительном количестве (< 0,2%). У больных циррозом печени увеличиваются $T_{1/2}$ препарата и AUC по сравнению с таковыми у здоровых людей.

Показания к применению

- Депрессии различной этиологии (лечение и профилактика),
- Обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР)
- Панические расстройства.
- Посттравматические стрессорные расстройства (ПТСР).
- Социальная фобия.

Противопоказания

Известная повышенная чувствительность к сертралину, детский возраст до 6 лет, беременность и период грудного вскармливания (см. раздел Беременность и грудное вскармливание).

Препарат нельзя назначать больным, одновременно получающим ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) и пимозид.

С осторожностью: органические заболевания головного мозга (в т.ч. задержка умственного развития) эпилепсия, печеночная и/или почечная недостаточность, выраженное снижение массы тела.

Беременность и грудное вскармливание:

Контролируемых результатов применения сертралина у беременных женщин нет, поэтому назначать им препарат стоит только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Женщинам репродуктивного возраста, которым предполагается назначить сертралин, следует рекомендовать воспользоваться эффективными контрацептивными средствами. Сертралин обнаруживается в грудном молоке, в связи с чем, лечение этим препаратом во время грудного вскармливания не рекомендуется. Достоверных данных о безопасности его применения в этом случае нет. Если же лечение все же необходимо, то кормление грудью лучше прекратить. В случае применения сертралина в период беременности и кормления грудью у некоторых новорожденных, матери которых принимали антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), включая серотонин, могут наблюдаться симптомы, сходные с реакцией на отмену препарата.

Применение СИОЗС на поздних сроках беременности может повысить риск возникновения стойкой легочной гипертензии у новорожденных.

Способ применения и дозы

Сертралин назначают внутрь, один раз в сутки утром или вечером. Таблетки сертралина можно принимать

независимо от приема пищи.

Начальная доза

Депрессия и ОКР: лечение сертралином следует начинать с дозы 50 мг/сут.

Панические расстройства, ПТСР и социальная фобия: лечение начинают с дозы 25 мг/сут, которую увеличивают через одну неделю до 50 мг/сут. Применение препарата по такой схеме позволяет снизить частоту ранних нежелательных эффектов лечения, характерных для панического расстройства.

Подбор дозы

Депрессия, ОКР, панические расстройства, ПТСР и социальная фобия: при недостаточном эффекте применения сертралина у пациентов в дозе 50 мг/сут, его суточную дозу можно увеличить. Дозу следует повышать с интервалом не чаще, чем раз в неделю до максимальной рекомендуемой дозы, составляющей 200 мг/сут.

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

Поддерживающая терапия. Поддерживающая доза при длительном лечении должна быть минимальной эффективной – с соответствующими ее изменениями в зависимости от терапевтического эффекта.

Применение для лечения детей.

Безопасность и эффективность сертралина установлены у детей с ОКР (в возрасте от 6 до 17 лет). У подростков (в возрасте 13-17 лет), страдающих ОКР, лечение сертралином следует начинать с дозы 50 мг/сут. У детей (в возрасте 6-12 лет) терапию ОКР начинают с дозы 25 мг/сут, через одну неделю ее увеличивают до 50 мг/сут. В последующем, при недостаточном эффекте дозу можно увеличивать ступенчато по 50 мг/сут до 200 мг/сут по мере необходимости. В клинических испытаниях у больных депрессией и ОКР в возрасте от 6 до 17 лет было показано, что фармакокинетический профиль сертралина сходен с таковым у взрослых. Однако, чтобы избежать передозировки, при увеличении дозы более 50 мг необходимо принимать во внимание меньшую массу тела у детей по сравнению со взрослыми.

Подбор дозы у детей и подростков. Период полувыведения сертралина составляет приблизительно 1 сутки, поэтому изменение дозы должно происходить с интервалом не менее 1 недели.

Применение для лечения пожилых людей. В пожилом возрасте препарат применяют в том же диапазоне доз, что и у более молодых людей.

Применение у больных с недостаточностью функции печени. Сертралин следует применять с осторожностью у больных с заболеваниями печени. У пациентов с печеночной недостаточностью следует использовать меньшие дозы или увеличивать интервал между приемами препарата (См. **Особые указания**).

Применение у больных с недостаточностью функций почек. Сертралин в значительной степени метаболизируется в организме. В неизмененном виде с мочой выводится лишь незначительное количество препарата. Как и ожидалось с учетом незначительной почечной экскреции сертралина, коррекции его дозы в зависимости от выраженности почечной недостаточности не требуется (См. **Особые указания**).

Побочное действие

Пищеварительная система: диспепсические расстройства (метеоризм, тошнота, рвота, диарея, запор), боль в животе, панкреатит, сухость во рту.

Сердечно-сосудистая система: учащенное сердцебиение, тахикардия, артериальная гипертензия.

Опорно-двигательный аппарат: артралгия, мышечные судороги.

Центральная и периферическая нервная система: экстрапирамидные расстройства (дискинезии, акатизии, скрежет зубами, нарушение походки), непроизвольные мышечные сокращения, парестезии, обморок, сонливость, головная боль, мигрень, головокружение, тремор, бессонница, тревога, ажитация, гипомания, мания, галлюцинации, эйфория, ночные кошмары, психоз, снижение либидо, суицид, кома.

Система дыхания: бронхоспазм, зевота.

Мочевыделительная система: энурез, недержание или задержка мочи.

Репродуктивная система и молочная железа: нарушение половой функции (задержка эякуляции, снижение потенции), галакторея, гинекомастия, нарушение менструального цикла, приапизм.

Органы зрения: нарушение зрения, мидриаз.

Эндокринная система: гиперпролактинемия, гипотериоз, синдром неадекватной секреции АДГ.

Гепатобилиарная система: гепатит, желтуха, печеночная недостаточность.

Аллергические реакции: крапивница, зуд, анафилактоидная реакция.

Прочие: слабость, покраснение кожи или “приливы” крови к лицу, звон в ушах, алопеция, ангионевротический отек, отек лица, периорбитальный отек, реакция фотосенсибилизации, пурпура, повышенное потоотделение, снижение аппетита (редко – повышение), вплоть до анорексии, снижение или увеличение массы тела, кровотечения (в т.ч. носовые, желудочно-кишечные или гематурия), периферический отек, изредка синдром Стивена-Джонсона и эпидермальный некролиз.

Данные лабораторных анализов: редко, при длительном применении – возникает асимптоматическое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови. Отмена препарата в этом случае приводит к нормализации активности ферментов.

Возможно развитие лейкопении и тромбоцитопении, а также повышение уровня холестерина в сыворотке крови.

При прекращении лечения сертралином описаны редкие случаи синдрома отмены. Могут появляться парестезии, гипестезии, симптомы депрессии, галлюцинации, агрессивные реакции, психомоторное возбуждение, беспокойство или симптомы психоза, которые невозможно отличить от симптомов основного заболевания.

Передозировка

Тяжелых симптомов при передозировке сертралина не выявлено даже при назначении препарата в больших дозах. Однако при одновременном введении 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.

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, гемоперфузии или переливание крови может оказаться безрезультатным.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Пимозид – При совместном применении сертралина и пимозиды отмечалось увеличение уровней пимозиды при

его однократном назначении в низкой дозе (2 мг). Увеличение уровней пимозиды не было связано с какими-либо изменениями в ЭКГ. Поскольку, механизм этого взаимодействия не известен, а пимозид отличается узким терапевтическим индексом, одновременный прием пимозиды и сертралина противопоказан.

Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО). Отмечаются тяжелые осложнения при одновременном применении сертралина и ИМАО (включая избирательно действующие (селегиллин) ИМАО и с обратимым типом действия (моклобемид, а также линезолид). Возможно развитие серотонинового синдрома (гипертермия, ригидность, миоклонус, лабильность вегетативной нервной системы (быстрые колебания параметров дыхательной и сердечно-сосудистой системы), изменения психического статуса, включая повышенную раздражительность, выраженное возбуждение, спутанность сознания, которое в некоторых случаях может перейти в делириозное состояние или кому). Аналогичные осложнения, иногда со смертельным исходом, возникают при назначении ИМАО на фоне лечения антидепрессантами, угнетающими нейрональный захват моноаминов или сразу после их отмены.

Лекарственные средства, угнетающие центральную нервную систему и этанол.

Комбинированное применение сертралина и веществ, угнетающих центральную нервную систему, требует пристального внимания, а также запрещено употребление спиртных напитков и препаратов, содержащих алкоголь во время лечения сертралином. Не отмечено потенцирования эффекта этанола, карбамазепина, галоперидола или фенитоина на когнитивную и психомоторную функцию у здоровых людей; однако совместное применение сертралина и алкоголя не рекомендуется.

Антикоагулянты непрямого действия (варфарин) - при их совместном назначении с сертралином отмечается не значительное, но статистически достоверное увеличение протромбинового времени – в этих случаях рекомендуется контролировать протромбиновое время в начале лечения сертралином и после его отмены.

Фармакокинетическое взаимодействие

Сертралин связывается с белками плазмы крови. Поэтому необходимо учитывать возможность его взаимодействия с другими препаратами, связывающимися с белками (например: диазепамом и толбутамидом).

Циметидин: одновременное применение в значительной степени снижает клиренс сертралина.

Лекарственные средства, метаболизируемые изоэнзимом 2D6 цитохрома P450: длительное лечение сертралином в дозе 50 мг в сутки повышает концентрацию в плазме одновременно применяемых лекарственных средств, в метаболизме которых принимает участие этот фермент (трициклические антидепрессанты, антиаритмические лекарственные средства Ic класса - пропafenон, флекаинид).

Лекарственные средства, метаболизируемые другими ферментными системами цитохрома P450.

Эксперименты по изучению взаимодействия in vitro показали, что осуществляемое изоэнзимом CYP 3A3/4 бетагидроксилирование эндогенного кортизола, а также метаболизм карбамазепина и терфенадина при длительном назначении сертралина в дозе 200 мг в сутки не изменяются. Концентрация в плазме толбутамида (но при одновременном приеме снижает клиренс толбутамида – необходим контроль глюкозы в крови при одновременном применении), фенитоина и варфарина при длительном назначении сертралина в той же дозе также не изменяется. Таким образом, можно сделать заключение, что сертралин не угнетает изоэнзим CYP 2C9.

Сертралин не влияет на концентрацию диазепам в сыворотке крови, что говорит об отсутствии ингибирования изоэнзима CYP 2C19. По данным исследований in vitro сертралин практически не влияет или минимально угнетает изоэнзим CYP 1A2.

Литий. Фармакокинетика лития не изменяется при сопутствующем введении сертралина. Однако тремор наблюдается чаще при их совместном применении. Также как и назначение других избирательных ингибиторов обратного нейронального захвата серотонина, совместное применение сертралина с лекарственными средствами, влияющими на серотонинергическую передачу (например, с литием), требует повышенной осторожности.

Препараты, влияющие на серотонинергическую передачу. При замене одного ингибитора нейронального захвата серотонина на другой нет необходимости в “периоде отмывания”. Однако требуется соблюдать осторожность при изменениях курса лечения. Следует избегать совместного назначения триптофана или фенфлурамина с сертралином.

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

Атенолол: при совместном введении сертралин не изменяет его β-адреноблокирующее действие.

Глибенкламид и дигоксин: при введении сертралина в суточной дозе 200 мг лекарственного взаимодействия с этими препаратами не выявлено.

Фенитоин: длительное применение сертралина в дозе 200 мг/сут оказывает клинически значимого воздействия и не подавляет метаболизм фенитоина. Несмотря на это, рекомендуется тщательное наблюдение за уровнем фенитоина в плазме крови с момента назначения сертралина с соответствующей корректировкой доз фенитоина.

Суматриптан: отмечаются крайне редкие случаи возникновения слабости, повышения сухожильных рефлексов, спутанности сознания, тревоги и возбуждения у пациентов одновременно принимавших сертралин и суматриптан. Рекомендуется наблюдение за пациентами, у которых имеются соответствующие клинические основания для одновременного приема сертралина и суматриптана.

Особые указания

Сертралин не следует назначать совместно с ИМАО, а также в течение 14 дней после прекращения лечения ИМАО. Аналогично после отмены сертралина в течение 14 дней не назначают ИМАО.

Серотониновый синдром и злокачественный нейролептический синдром

При применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) описаны случаи развития серотонинового синдрома (СС) и злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС), риск которых повышается при комбинировании СИОЗС с другими серотонинергическими средствами (в том числе триптанами), а также препаратами, влияющими на метаболизм серотонина (в том числе ингибиторами моноаминоксидазы), антипсихотическими средствами и другими антагонистами дофаминовых рецепторов. Проявлениями СС могут быть изменения психического статуса (в частности, ажитация, галлюцинации, кома), вегетативная лабильность (тахикардия, колебания артериального давления, гипертермия), изменения нейро-мышечной передачи (гиперрефлексия, нарушение координации движений) и/или нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и диарея). Некоторые проявления СС, в том числе, гипертермия, ригидность мышц, вегетативная лабильность с возможностью быстрых колебаний параметров жизненно важных функций, а также изменения психического статуса, могут напоминать симптоматику, развивающуюся при ЗНС. Необходим

мониторинг пациентов на предмет развития клинических проявлений СС и ЗНС. Другие серотонинергические средства - необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении сертралина с другими препаратами, усиливающими серотонинергическую нейротрансмиссию, такими как, триптофан, фенфлюрамин или 5-НТ-агонисты. Подобное совместное назначение при возможности должно быть исключено, учитывая вероятность фармакодинамического взаимодействия.

Переход с других селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), антидепрессантов или антиобсессивных препаратов.

Опыт клинических исследований, целью которых было определение оптимального времени, необходимого для перевода больных с приема других антидепрессивных и антиобсессивных средств на сертралин, ограничен. Необходимо соблюдать осторожность при таком переходе, особенно с длительнодействующих препаратов, например, с флуоксетина. Необходимый интервал между отменой одного селективного ингибитора обратного захвата серотонина и началом приема другого подобного препарата не установлен.

Необходимо отметить, что у больных, подвергающихся электросудорожной терапии, достаточный опыт применения сертралина отсутствует. Возможный успех или риск подобного комбинированного лечения не изучен.

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

Больные, страдающие депрессией, являются группой риска в отношении суицидальных попыток. Эта опасность сохраняется до развития ремиссии. Поэтому от начала лечения и до достижения оптимального клинического эффекта за больными следует установить постоянное медицинское наблюдение.

Активация мании/гипомании. Во время клинических исследований до внедрения сертралина на рынок, гипомания и мания наблюдались примерно у 0,4 % больных, получавших сертралин. Случаи активации мании/гипомании описаны также у небольшой части больных маниакально-депрессивным психозом, получавших другие антидепрессивные или антиобсессивные средства.

Применение при недостаточности функции печени.

Сертралин активно биотрансформируется в печени. По данным фармакокинетического исследования, при многократном приеме сертралина у больных стабильным циррозом печени легкого течения наблюдалось увеличение периода полувыведения препарата и почти трехкратное увеличение AUC (площадь под кривой концентрация/время) и максимальной концентрации препарата по сравнению с таковыми у здоровых людей.

Существенных различий в связывании с белками плазмы в двух группах не было. Применять сертралин у больных с заболеваниями печени следует с осторожностью. При назначении препарата больному с нарушенной функцией печени, необходимо обсудить целесообразность снижения дозы или увеличения интервала между приемом препарата.

Применение при почечной недостаточности

Сертралин подвергается активной биотрансформации, поэтому в неизмененном виде с мочой он выводится в незначительном количестве. 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_{0-24} и C_{max}) сертралина 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. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что, как и ожидалось с учетом незначительной почечной экскреции сертралина, коррекции его дозы в зависимости от выраженности почечной недостаточности не требуется.

Патологические кровотечения/кровотечения/кровотечения.

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в сочетании с препаратами, обладающими установленной способностью к изменению функций тромбоцитов, а также у пациентов с геморрагическими заболеваниями в анамнезе.

Гипонатриемия.

Во время лечения сертралином может возникать транзиторная гипонатриемия. Это чаще развивается у пожилых больных, а также при приеме диуретиков или ряда других препаратов. Подобный побочный эффект связывают с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона. При развитии симптоматической гипонатриемии сертралин следует отменить и назначить адекватную терапию, направленную на коррекцию уровня натрия в крови. Признаки и симптомы гипонатриемии включают головную боль, нарушение концентрации внимания, нарушение памяти, слабость и неустойчивость, что может приводить к падениям. В более тяжелых случаях могут возникнуть галлюцинации, обморок, судороги, кома, остановка дыхания и смерть.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами:

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

Форма выпуска

Блистеры из непрозрачного полипропилена и алюминиевой фольги по 14 таблеток, покрытых оболочкой по 50 мг или 100 мг; по 1 или 2 блистера в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

Срок годности

5 лет. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Список Б.

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

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Пфайзер Эйч Си Пи Корпорэйшн, США, произведено «Хаупт Фарма Латина С.р.л.», Италия.

CDS 186 July 2, 2009 51719164