ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЗАЛОКС

(ZALOX)

Склад:

діюча речовина: сертралін у формі сертраліну гідрохлориду;

1 капсула містить сертраліну 50 мг у формі сертраліну гідрохлориду;

допоміжні речовини: лактоза безводна, крохмаль кукурудзяний, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат;

склад оболонки капсули: желатин, барвник хіноліновий жовтий (Е 104), барвник жовтий захід FCF (Е 110), титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості:

тверді желатинові капсули Conisnap # 4 заповнені порошком білого або майже білого кольору. На корпусі капсули білого кольору нанесено «Sertraline», під ним – «50 mg». «Sertraline» підкреслено. На ковпачку капсули жовтого кольору нанесено «Р». Написи чорного кольору.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії сертраліну пов’язаний з його здатністю пригнічувати зворотне захоплення серотоніну (5НТ) у нейронах. При цьому препарат виявляє слабкий ефект щодо зворотного захоплення у нейронах норадреналіну та допаміну. У діапазоні клінічно значущих доз сертралін блокує також захоплення серотоніну у тромбоцитах.

Сертралін, як і багато інших антидепресантів, призводить до пригнічення експресії норадреналінових і серотонінових рецепторів у мозку. При вивченні зв’язування з рецепторами було показано, що сертралін не має суттєвої спорідненості з адренергічними (альфа 1, альфа 2 і бета), холінергічними, гама-аміномасляної кислоти (ГАМК), а також допамінергічними, гістамінергічними, серотонінергічними (5-НТ1А, 5-НТ1В, 5-НТ2) або бензодіазепіновими рецепторами.

Під час клінічних випробувань у строго контрольованих умовах із застосуванням плацебо було показано, що сертралін не чинить седативної дії і не впливає на психомоторні функції пацієнта.

Фармакокінетика.

При тривалому пероральному застосуванні препарату по 200 мг на добу пік концентрації його у плазмі крові в середньому становить 0,19 мкг/мл і досягається через 4,5–8,4 години після прийому чергової дози. Період напіввиведення сертраліну становить 22–36 годин. За рахунок тривалого періоду напіввиведення відзначається приблизно дворазова кумуляція препарату до досягнення рівноважної концентрації через 1 тиждень лікування (прийом 1 раз на добу).

У діапазоні доз від 50 до 200 мг на добу фармакокінетика сертраліну залежить від дози.

Сертралін значною мірою метаболізується у печінці, перетворюючись на N-деметильовану похідну, практично позбавлену фармакологічної активності. Як сертралін, так і його N-деметильована похідна підлягають окисному дезамінуванню з подальшим відтворенням, гідроксилюванням і глюкуронізацією. Метаболіти виводяться з калом і сечею у рівних кількостях. Незмінений сертралін виводиться з сечею у незначній кількості.

Приблизно 98 % сертраліну у плазмі крові зв’язується з білками. Взаємодія сертраліну з іншими препаратами, які мають таку ж високу здатність до зв’язування з білками, ще остаточно не вивчена.

Фармакокінетика сертраліну в осіб молодого та літнього віку, а також у чоловіків і жінок суттєво не відрізняється.

Клінічні характеристики.

Показання.

− Великі депресивні епізоди. Запобігання рецидиву великих депресивних епізодів.

− Панічні розлади з наявністю або відсутністю агорафобії.

− Обсесивно-компульсивний розлад (ОКР) у дорослих та дітей 6–17 років.

− Соціальний тривожний розлад.

− Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів препарату.

Одночасне застосовування з інгібіторами моноамінооксидази (МАО) необоротної дії у зв’язку з ризиком розвитку серотонінового синдрому з проявами таких симптомів, як збудження, тремор та гіперемія. Розпочинати терапію сертраліном не можна щонайменше протягом 14 днів після припинення курсу лікування інгібітором МАО необоротної дії, також застосування сертраліну слід припинити щонайменше за 7 днів до початку терапії інгібітором МАО необоротної дії.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказане одночасне застосування із сертраліном.

Інгібітори моноаміноксидази (ІМАО).

ІМАО необоротної дії (наприклад селегілін)

Протипоказане застосування сертраліну разом з ІМАО необоротної дії, такими як селегілін. Сертралін не можна призначати щонайменше протягом 14 днів після припинення курсу лікування ІМАО необоротної дії. Застосування сертраліну слід припинити щонайменше за 7 днів до початку терапії ІМАО необоротної дії (див. «Протипоказання»).

Селективні інгібітори оборотної дії МАО-А (моклобемід).

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

Неселективні інгібітори МАО оборотної дії (лінезолід).

Антибіотик лінезолід є слабким неселективним ІМАО оборотної дії, який не слід застосовувати пацієнтам, які приймають сертралін (див. «Протипоказання»).

Були зареєстровані тяжкі побічні реакції у пацієнтів, які нещодавно припинили застосування ІМАО (наприклад метиленовий синій) і розпочали прийом сертраліну або які припинили терапію сертраліном незадовго до початку застосування ІМАО. Ці реакції включали тремор, міоклонію, посилене потовиділення, нудоту, блювання, гіперемію, запаморочення та гіпертермію з проявами, що нагадували нейролептичний злоякісний синдром, судоми і летальний наслідок.

Пімозид.

У дослідженні з однократним прийомом низької дози пімозиду (2 мг) спостерігалося збільшення рівня пімозиду приблизно на 35 %. Це підвищення рівня не супроводжувалося жодними змінами показників ЕКГ.

Механізм взаємодії сертраліну і пімозиду невідомий, одночасне застосування протипоказане у зв'язку з вузьким терапевтичним діапазоном пімозиду (див. «Протипоказання»).

Не рекомендується одночасне застосування з сертраліном.

Засоби, які пригнічують центральну нервову систему (ЦНС), і алкоголь.

Одночасне застосування сертраліну у дозі 200 мг на добу не потенціювало ефекти алкоголю, карбамазепіну, галоперидолу чи фенітоїну щодо когнітивних та психомоторних функцій у здорових учасників дослідження, однак одночасне застосування сертраліну з алкоголем не

рекомендується.

Інші серотонінергічні лікарські засоби.

(Див. розділ «Особливості застосування»).

Потребує обережності одночасне призначення сертраліну з фентанілом (що застосовується переважно під час загального наркозу та в терапії хронічного болю), іншими серотонінергічними препаратами (в тому числі іншими серотонінергічними антидепресантами, триптанами) та іншими опіоїдними засобами.

Необхідні особливі запобіжні заходи при одночасному застосуванні.

Препарати, які подовжують інтервал QT

Ризик подовження інтервалу QTc і/або шлуночкових аритмій (наприклад шлуночкової тахікардії типу «пірует») підвищується у разі одночасного застосування з іншими препаратами, які подовжують інтервал QTc (наприклад деякі антипсихотичні засоби й антибіотики) (див. розділ «Особливості застосування»).

Літій.

У дослідженні одночасний прийом сертраліну та літію значущо не змінював фармакокінетику літію, однак призводив до посилення тремору порівняно з плацебо, що свідчить про можливу фармакодинамічну взаємодію. При одночасному застосуванні сертраліну і літію слід забезпечити належний контроль за пацієнтами.

Фенітоїн.

Рекомендується проводити моніторинг концентрації фенітоїну у плазмі крові протягом початкового етапу терапії сертраліном із відповідними корекціями дози фенітоїну. Крім того, сумісне застосування препарату з фенітоїном може призвести до зниження концентрації сертраліну у плазмі крові.

Не можна виключити можливість зниження рівнів сертраліну у плазмі крові під впливом таких індукторів ферменту CYP3A4, як фенобарбітал, карбамазепін, препарати звіробою та рифампіцин.

Триптани.

Надходили поодинокі повідомлення про випадки розвитку слабкості, гіперрефлексії, порушення координації, відчуття збентеження, тривожності та збудження після одночасного застосування сертраліну та суматриптану. 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, слід забезпечити відповідний нагляд за пацієнтом (див. розділ «Особливості застосування»).

Варфарин.

Сумісне застосування сертраліну у дозі 200 мг/добу та варфарину призводило до незначного, але статистично значущого збільшення протромбінового часу, що може у деяких рідкісних випадках призвести до порушень міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Тому слід ретельно контролювати показник протромбінового часу на початку лікування сертраліном та

при його відміні.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами, з дигоксином, атенололом, циметидином.

Одночасне застосування з циметидином призводило до суттєвого зниження кліренсу сертраліну. Клінічне значення цих змін не з'ясоване. Сертралін не впливає на бета-адреноблокуючі властивості атенололу. При одночасному застосуванні сертраліну у дозі 200 мг/добу та дигоксину не було виявлено ніякої взаємодії.

Блокатори нервово-м'язової передачі

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) можуть зменшувати активність холінестерази в плазмі крові, що призводить до подовження блокування нервово-м'язової передачі мівакурієм або іншими блокаторами нервово-м'язової передачі.

Лікарські засоби, що впливають на функцію тромбоцитів.

Підвищується ризик виникнення кровотечі при одночасному застосуванні СІЗЗС, включаючи сертралін, з лікарськими засобами, що впливають на тромбоцитарну функцію (наприклад нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), ацетилсаліцилова кислота і тиклопідин), чи іншими лікарськими засобами, що збільшують ризик кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Засоби, що метаболізуються за участю цитохрому Р450.

Сертралін може діяти як слабкий чи помірний інгібітор ізоферменту CYP2D6.

Клінічно значущі взаємодії можуть відбуватися з іншими субстратами CYP2D6 з вузькими терапевтичними діапазонами, такими як протиаритмічні засоби класу 1С, зокрема пропафенон і флекаїнід, трициклічні антидепресанти і типові антипсихотичні засоби, особливо на тлі застосування сертраліну у вищих дозах.

Сертралін не виступає клінічно значущим інгібітором ізоферментів CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 та CYP1A2. Це підтверджується результатами досліджень взаємодії препаратів *in vivo* із застосуванням субстратів CYP3A4 (ендогенного кортизолу, карбамазепіну, терфенадину, алпразоламу), субстрату CYP2C19 (діазепаму) і субстратів CYP2C9 (толбутаміду, глібенкламіду і фенітоїну). Результати досліджень *in vitro* свідчать про те, що сертралін має дуже малий потенціал інгібування CYP1A2 або не має його взагалі.

Щоденний прийом трьох склянок грейпфрутового соку призводив до підвищення плазмових рівнів сертраліну майже на 100 % в перехресному дослідженні у 8 здорових осіб японської національності. Тому слід уникати прийому грейпфрутового соку під час застосування сертраліну (див. розділ «Особливості застосування»).

Виходячи з результатів дослідження взаємодії з грейпфрутовим соком, не можна виключити можливість значно більшого підвищення експозиції сертраліну при одночасному застосуванні з потужними інгібіторами ферменту CYP 3A4, зокрема інгібіторами протеаз, кетоконазолом, ітраконазолом, позаконазолом, вориконазолом, кларитроміцином, телітроміцином та нефазодоном. Це також стосується помірних інгібіторів CYP 3A4: апрепітанту, еритроміцину, флуконазолу, верапамілу та дилтіазему. Слід уникати прийому потужних інгібіторів CYP 3A4 під час терапії сертраліном.

В осіб з повільним метаболізмом CYP 2C19 плазмові рівні сертраліну підвищуються приблизно на 50 % порівняно з особами зі швидким метаболізмом CYP 2C19. Не можна виключити можливість лікарської взаємодії з такими потужними інгібіторами CYP 2C19, як омепразол, ланзопразол, пантопразол, рабепразол, флуоксетин, флувоксамін.

Особливості застосування.

У дорослих і дітей, які лікувалися антидепресантами, спостерігалися такі симптоми, як неспокій, збудження, панічні атаки, безсоння, дратівливість, ворожість, агресивність, імпульсивність, психомоторний неспокій, гіпоманія та манія. Ці симптоми можуть передувати появі суїцидальності. Слід розглянути можливість зміни терапевтичного режиму або відміни лікарського засобу у випадку, якщо прояви депресії неухильно погіршуються, з'являється суїцидальність або симптоми посилення суїцидальності. Якщо буде прийнято рішення про припинення лікування, препарат слід відміняти поступово так швидко, як тільки можна, але слід пам'ятати про те, що різке припинення може супроводжуватися синдромом відміни.

Перед початком лікування необхідно провести обстеження пацієнта з метою визначення ризику розвитку біполярного розладу. Для цього ретельно збирається психіатричний анамнез, який включає сімейний анамнез суїцидів, біполярних розладів та депресії. Залокс не призначений для лікування біполярної депресії.

Сексуальна дисфункція

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)/інгібітори зворотного захоплення норадреналіну та серотоніну (ІЗЗНС) можуть викликати симптоми сексуальної дисфункції (див. розділ «Побічні реакції»). Надходили повідомлення про тривалу сексуальну дисфункцію, при якій симптоми тривали незважаючи на припинення прийому СІЗЗС/ІЗЗНС.

Серотоніновий синдром (СС) чи злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС).

При застосуванні СІЗЗС, включаючи терапію сертраліном, повідомлялося про розвиток синдромів, що можуть бути небезпечними для життя, таких як СС чи ЗНС. Ризик розвитку зростає при одночасному застосуванні серотонінергічних засобів (включаючи триптани та фентаніл) із засобами, що порушують метаболізм серотоніну (включаючи ІМАО, наприклад метиленовий синій), антипсихотичними засобами та іншими антагоністами дофаміну та опіатами. Серотоніновий синдром може включати зміни психічного стану (наприклад збудження, галюцинації, кома), порушення з боку вегетативної нервової системи (тахікардія, коливання артеріального тиску, гіпертермія), нервово-м'язові порушення (гіперрефлексія, порушення координації) та/або порушення з боку органів травлення (нудота, блювання, діарея). Деякі прояви серотонінового синдрому, включаючи гіпертермію, ригідність м'язів, зміни з боку вегетативної нервової системи та зміни психічного стану подібні до проявів злоякісного нейролептичного синдрому. У пацієнтів слід проводити моніторинг на наявність ознак та симптомів СС чи ЗНС (див. «Протипоказання»).

Перехід з СІЗЗС, антидепресантів або антиобсесивних препаратів.

Дані контрольованих досліджень з вивчення оптимального часу переключення з СІЗЗС, антидепресантів або антиобсесивних препаратів на сертралін обмежені. Слід бути обережними при таких змінах лікування, особливо при переході з препаратів тривалої дії, таких як флуоксетин.

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

Одночасне застосування сертраліну та інших засобів, що посилюють серотонінергічну нейротрансмісію, зокрема триптофану, фенфлураміну, фентанілу, 5-НТ-агоністів чи рослинних препаратів, які містять звіробій *(Hypericum perforatum),* слід проводити з обережністю. Загалом такої комбінованої терапії слід уникати (можлива фармакодинамічна взаємодія).

Подовження інтервалу QTc/ шлуночкова тахікардія типу «пірует»

Під час постреєстраційного застосування сертраліну повідомлялося про випадки подовження інтервалу QTc і шлуночкової тахікардії типу «пірует», здебільшого у пацієнтів з іншими факторами ризику подовження інтервалу QTc/ шлуночкової тахікардії типу «пірует». Тому слід з обережністю застосовувати сертралін пацієнтам із факторами ризику подовження інтервалу QTc.

Посилення гіпоманії чи манії.

Повідомлялося про посилення симптомів манії/гіпоманії у невеликого відсотка пацієнтів, які отримували зареєстровані антидепресанти та антиобсесивні препарати, включаючи сертралін. Тому слід з обережністю застосовувати сертралін пацієнтам з манією/гіпоманією в анамнезі. Необхідний ретельний нагляд лікаря. При виявлені ознак маніакальної фази застосування слід припинити.

Шизофренія.

На тлі прийому препарату у хворих із шизофренією можуть посилюватися психотичні симптоми.

Судоми.

При терапії сертраліном можуть виникати судоми. Сертралін не слід призначати хворим із нестабільною епілепсією, а хворі із контрольованою епілепсією при застосуванні сертраліну потребують ретельного нагляду. Пацієнтам, у яких виникають судоми, препарат необхідно відмінити.

Суїциди/ суїцидальні думки/ суїцидальні спроби або клінічні ознаки погіршення.

Хворі з депресією мають підвищену схильність до виникнення суїцидальних думок, завдання собі ушкоджень та спроб суїциду (суїцидальних дій та проявів). Цей ризик існує безпосередньо до часу досягнення значної ремісії. Оскільки покращення стану може відбуватися протягом перших кількох тижнів чи більшого періоду, пацієнтам слід перебувати під ретельним наглядом до настання покращення. Загалом клінічний досвід свідчить, що на ранніх етапах одужання ризик суїциду збільшується.

Інші психічні розлади при лікуванні сертраліном також можуть бути пов’язані з ризиком розвитку суїцидальних дій та проявів. Крім того, ці захворювання можуть бути супутніми з великим депресивним розладом. Таким чином, аналогічні запобіжні заходи, що стосуються лікування хворих з великим депресивним розладом, необхідні і при лікуванні пацієнтів з іншими психічними розладами.

Пацієнти із суїцидальними діями та проявами в анамнезі або пацієнти, у яких ще до початку терапії значною мірою виявляється суїцидальне мислення, мають більший ризик розвитку суїцидальних думок та спроб під час лікування, в зв’язку з чим їм слід перебувати під

ретельним наглядом на тлі прийому препарату.

На тлі застосування цього лікарського засобу показаний ретельний нагляд за пацієнтами з високим ризиком розвитку суїцидальності, особливо на початку терапії та після будь-яких змін у дозуванні препарату. Пацієнтів (та осіб, які за ними наглядають) слід попередити про необхідність відстежувати будь-які прояви клінічного погіршення, виникнення суїцидальної поведінки чи суїцидальних думок, а також будь-яких змін поведінки і негайно звертатися за медичною допомогою.

Застосування дітям.

Сертралін не слід застосовувати для лікування дітей, крім пацієнтів з обсесивно-компульсивним розладом віком 6–17 років. У ході клінічних досліджень за участю дітей та підлітків, які отримували антидепресанти, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, частіше спостерігалися суїцидальна поведінка (суїцидальні спроби та суїцидальні думки) і ворожість (переважно агресія, опозиційна поведінка та гнів).

Якщо, виходячи з клінічної потреби, рішення все ж приймається на користь призначення цього препарату, необхідний ретельний моніторинг щодо виявлення ознак суїцидальних симптомів. Бракує даних довгострокової оцінки безпеки застосування цього препарату дітям, щодо впливу на їх ріст, дозрівання, а також когнітивний і поведінковий розвиток. При довгостроковій терапії пацієнтів дитячого віку лікарям слід здійснювати моніторинг на предмет відхилення від норм з боку відповідальних за розвиток систем організму.

Аномальні кровотечі/крововиливи.

При застосуванні СІЗЗС повідомлялося про випадки патологічних шкірних геморагічних явищ, таких як екхімози і пурпура, та інших геморагічних явищ, таких як шлунково-кишкові чи гінекологічні кровотечі, в тому числі кровотечі з летальним наслідком. Рекомендується з обережністю застосовувати СІЗЗС, особливо при одночасному застосуванні з препаратами, які впливають на тромбоцитарну функцію (з антикоагулянтами, атиповими антипсихотичними засобами і фенотіазинами, більшістю трициклічних антидепресантів, ацетилсаліциловою кислотою та нестероїдними протизапальними препаратами), а також за наявності геморагічних порушень в анамнезі пацієнта (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Гіпонатріємія.

У результаті терапії СІЗЗС чи інгібіторами зворотного захоплення норадреналіну та серотоніну (ІЗЗНС), включаючи сертралін, може розвинутися гіпонатріємія. У багатьох випадках гіпонатріємія є результатом синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормона. Повідомлялось про рівні натрію у сироватці крові нижче 110 ммоль/л. Пацієнти літнього віку мають більший ризик розвитку гіпонатріємії при застосуванні СІЗЗС та ІЗЗНС. Також ризик цього ускладнення підвищений у пацієнтів, які приймають діуретики, та у пацієнтів з гіповолемією будь-якого іншого походження (див. розділ «Застосування пацієнтам літнього віку»).

Якщо у пацієнта розвинулася симптомна гіповолемія, слід розглянути доцільність припинення терапії сертраліном і провести відповідне медичне втручання.

До симптомів гіпонатріємії належать головний біль, ускладнення концентрації, погіршення пам’яті, сплутаність свідомості, слабкість і втрата фізичної рівноваги, що може призвести до падінь. У разі більш тяжких та/або гострих епізодів гіпонатріємії можливі галюцинації, синкопе,

судоми, кома, зупинка дихання та летальний наслідок.

Симптоми відміни, що спостерігаються при припиненні терапії сертраліном.

Симптоми відміни є частим явищем при припиненні терапії препаратом, особливо у випадку раптової відміни (див. розділ «Побічні реакції»).

Ризик розвитку синдрому відміни залежить від кількох факторів: тривалості терапії, дозування та швидкості зниження дози. Найчастіше повідомлялося про такі реакції, як запаморочення, сенсорні порушення (включаючи парестезію), порушення сну (включаючи безсоння та яскраві сновидіння), збудження чи відчуття тривоги, нудота та/чи блювання, тремор і головний біль. Загалом ці симптоми були легкого чи помірного ступеня тяжкості, однак у деяких пацієнтів вони можуть бути тяжкими. Зазвичай вони виникали протягом перших кількох днів після припинення терапії, дуже рідко такі симптоми відзначалися у пацієнтів, які випадково пропустили прийом дози препарату. У більшості випадків ці симптоми минають самі по собі протягом 2 тижнів, хоча інколи вони можуть тривати довше (2–3 місяці чи більше). Таким чином, рекомендується поступово зменшувати дозу препарату при припиненні терапії – протягом кількох тижнів чи місяців відповідно до потреб пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Акатизія/ психомоторний неспокій.

Застосування сертраліну асоціюється з розвитком акатизії, що характеризується суб'єктивно неприємним чи невгамовним неспокоєм та потребою рухатися, що часто супроводжується нездатністю сидіти чи стояти спокійно. Ризик виникнення таких ускладнень найбільший протягом перших двох тижнів терапії. Для пацієнтів, у яких розвиваються ці симптоми, збільшення дози може бути шкідливим.

Застосування при печінковій недостатності.

Сертралін інтенсивно метаболізується у печінці. За результатами фармакокінетичного дослідження з багатократним прийомом препарату у пацієнтів зі стабільним цирозом легкого ступеня спостерігалося подовження періоду напіввиведення і збільшення AUC та C_{max} 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 застосуванні сертраліну пацієнтам із патологією печінки. У випадку призначення сертраліну пацієнтам із порушеннями функції печінки необхідно зважити доцільність зменшення дози або частоти прийому препарату. Не слід призначати препарат пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (див. «Спосіб застосування та дози»).

Застосування при нирковій недостатності.

Сертралін інтенсивно метаболізується, виведення незміненої сполуки із сечею є другорядним 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 тяжкого ступеня (кліренс креатиніну 10–29 мл/хв) фармакокінетичні параметри (AUC_{0-24} та C_{max}) при багатократному прийомі 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 дослідженнях характер і частота розвитку побічних реакцій у пацієнтів літнього віку були подібними до таких, що спостерігалися у молодих пацієнтів.

Однак застосування СІЗЗС та ІЗЗНС, включаючи сертралін, було пов’язане з випадками клінічно значущої гіпонатріємії у пацієнтів літнього віку, в яких спостерігається більший ризик розвитку цього побічного явища (див. «Гіпонатріємія» у розділі «Особливості застосування»).

Цукровий діабет.

Повідомлялося про нові випадки розвитку цукрового діабету у пацієнтів, які отримували терапію СІЗЗС, включаючи сертралін, про втрату глікемічного контролю, включаючи як гіперглікемію, так і гіпоглікемію у пацієнтів із цукровим діабетом та без такого. Тому проводили моніторинг стану пацієнтів на предмет зміни рівня глюкози. Пацієнти, хворі на цукровий діабет, мають ретельно контролювати рівень глюкози, оскільки може потребуватися коригування дози інсуліну та/або іншого перорального гіпоглікемічного лікарського засобу.

Електрошокова терапія.

Клінічні дослідження, спрямовані на вивчення ризиків або переваг комбінованого застосування електрошокової терапії та сертраліну, не проводилися.

Грейпфрутовий сік

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

Скринінговий аналіз сечі

Отримано повідомлення щодо хибнопозитивних імунологічних скринінгових тестів сечі на визначення вмісту бензодіазепінів у пацієнтів, які приймали сертралін. Хибнопозитивні результати зумовлені низькою специфічністю вказаного лабораторного тесту та можуть спостерігатися впродовж кількох діб після припинення лікування сертраліном.

Диференціювати сертралін від бензодіазепінів у сечі можливо шляхом проведення уточнювальних тестів: газової хроматографії/ мас-спектрометрії.

Закритокутова глаукома.

Препарати класу СІЗЗС, у тому числі сертралін, можуть впливати на розмір зіниці з розвитком мідріазу. Такий ефект може призводити до звуження кута зору з подальшим підвищенням внутрішньоочного тиску та розвитком закритокутової глаукоми, особливо у пацієнтів з відповідною схильністю. Сертралін слід застосовувати з обережністю пацієнтам із закритокутовою глаукомою та глаукомою в анамнезі.

Допоміжні речовини.

Залокс містить у своєму складі лактозу. Отже, якщо у пацієнта встановлено непереносимість деяких цукрів, необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Залокс містить у своєму складі барвник жовтий захід FCF, який може спричиняти алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або період годування груддю.

Вагітність.

Немає досвіду застосування лікарського засобу цій категорії пацієнтів, тому застосування сертраліну у період вагітності не рекомендується крім випадків, коли клінічний стан жінки такий, що очікувані переваги від застосування препарату перевищують потенційний ризик.

Жінкам репродуктивного віку під час лікування препаратом слід застосовувати відповідні засоби контрацепції.

Повідомлялося, що застосування сертраліну у період вагітності викликає у деяких новонароджених (матері яких приймали сертралін), симптоми, подібні до реакцій відміни. Цей симптом також спостерігався при застосуванні інших антидепресантів класу СІЗЗС.

Слід наглядати за новонародженими, якщо мати продовжує застосування сертраліну на пізніх термінах вагітності, особливо у III 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/апатичність, постійний плач, сонливість і труднощі з засинанням. Ці симптоми можуть бути зумовлені іншими серотонінергічними ефектами чи симптомами відміни. У більшості випадків ці ускладнення розвиваються одразу ж після пологів чи найближчим часом (протягом 24 годин).

Згідно з даними досліджень, застосування СІЗЗС у період вагітності, особливо на пізніх строках вагітності, підвищує ризик розвитку синдрому персистуючої легеневої гіпертензії новонароджених.

Годування груддю.

Опубліковані дані щодо рівнів сертраліну у грудному молоці свідчать, що сертралін та його метаболіт N-дезметилсертралін екскретуються у грудне молоко у малій кількості. У сироватці крові немовлят виявляли незначні концентрації препарату чи недоступні для визначення концентрації препарату, 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). На сьогоднішній день не повідомлялося про побічну дію препарату на здоров’я дітей, яких годували груддю жінки, що 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 виявили впливу сертраліну на параметри фертильності. Звіти досліджень застосування деяких СІЗЗС людям свідчать, що вплив на якість сперми є оборотним. Станом 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 психомоторні функції. Однак хворим слід дотримуватися обережності, оскільки засіб може порушувати психічні або фізичні реакції, що впливає на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Залокс застосовують перорально 1 раз на добу (вранці чи ввечері). Капсули можна приймати незалежно від вживання їжі.

Початок лікування.

Депресія та ОКР: початкова доза 50 мг/добу.

Панічні розлади, ПТСР та соціальний тривожний розлад: початкова доза 25* мг/добу, через 1 тиждень дозу підвищити до 50 мг 1 раз на добу. Було показано, що такий режим дозування знижує частоту розвитку побічних ефектів, характерних для панічних розладів, на початковому етапі лікування.

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 підвищені дози. Корекцію дози слід розпочинати не раніше ніж через 1 тиждень лікування, збільшуючи її поступово по 50 мг з проміжками тривалістю принаймні один тиждень. Максимальна доза не має перевищувати 200 мг/добу. Корекцію дози слід проводити не 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 у хворих з ОКР.

Підтримуюча доза.

Протягом довготривалої терапії слід утримувати дозу на найнижчому ефективному рівні з наступним коригуванням залежно від терапевтичної відповіді.

Депресія.

Довготривалу терапію можна також застосовувати для запобігання рецидиву великих депресивних епізодів (ВДЕ). У більшості випадків рекомендована доза для профілактики рецидиву ВДЕ є такою ж, як доза, яку застосовували протягом лікування цього депресивного епізоду. Пацієнтам з депресією слід застосовувати терапію протягом достатнього часу, щонайменше протягом 6 місяців, щоб упевнитися у повній відсутності 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 препарату у запобіганні рецидивів цих розладів.

Застосування дітям.

Діти з обсесивно-компульсивним розладом.

Діти 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.

При необхідності у випадку відсутності бажаного ефекту на тлі прийому препарату у дозі 50 мг/добу можливе її подальше підвищення зі збільшенням дози до 50 мг на добу за 1 раз протягом кількох тижнів. Максимальна доза становить до 200 мг/добу.

Однак при підвищенні дози понад 50 мг у педіатрії 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 продемонстрована не була. Дані щодо застосування препарату дітям віком до 6 років відсутні (див. «Особливості застосування»).

Застосування пацієнтам літнього віку.

Пацієнтам літнього віку препарат слід застосовувати з обережністю, оскільки ці пацієнти мають підвищений ризик розвитку гіпонатріємії (див. «Особливості застосування»).

Застосування при печінковій недостатності.

Слід бути обережними при застосуванні сертраліну хворим з патологією печінки. При порушеннях функції печінки необхідно зменшити дозу або частоту прийому препарату.

Не слід застосовувати препарат пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю, оскільки клінічні дані щодо застосування препарату таким хворим відсутні (див. «Особливості застосування»).

Застосування при нирковій недостатності.

При порушеннях функції нирок коригувати дози препарату не потрібно (див. «Особливості застосування»).

Симптоми відміни, які спостерігаються при припиненні терапії сертраліном.

Слід уникати раптового припинення застосування препарату. При припиненні лікування сертраліном, щоб зменшити ризик розвитку реакцій синдрому відміни, дозу слід поступово зменшувати щонайменше протягом 1–2 тижнів (див. «Особливості застосування» і «Побічні реакції»). Якщо після зменшення дози препарату або припинення його застосування з’являються нестерпні симптоми, можна розглянути відновлення застосування препарату у раніше призначеній дозі. Надалі лікар може продовжувати зменшувати дозу, але більш поступово.

*Для забезпечення даного дозування слід застосовувати сертралін в іншій лікарській формі.

Діти.

Препарат не слід застосовувати для лікування дітей, крім дітей з обсесивно-компульсивними розладами віком від 6 років (див. «Спосіб застосування та дози»).

Передозування.

Токсичність.

Сертралін має діапазон безпеки, що залежить від популяції пацієнтів та/або супутнього застосування лікарських засобів. Повідомлялося про летальні випадки при передозуванні сертраліном як при окремому застосуванні, так і в комбінації з іншими засобами та/або алкоголем. У зв'язку з цим кожен випадок передозування потребує інтенсивної терапії. Повідомлялося про випадки передозування при прийомі сертраліну як монотерапії у дозах 13,5 г.

Симптоми.

Симптоми передозування включають побічні ефекти опосередковані серотоніном, зокрема: сонливість, шлунково-кишкові порушення (у тому числі нудота та блювання), тахікардія, тремор, збудження і запаморочення, рідше повідомлялося про випадки коми.

Після передозування сертраліну повідомлялося про подовження інтервалу QTc/ шлуночкову тахікардію типу «пірует», тому в усіх випадках передозування сертраліну рекомендується проводити ЕКГ-моніторинг.

Лікування.

Специфічних антидотів для сертраліну не існує. Слід 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, що можна застосовувати разом із проносним засобом, може бути таким же ефективним або більш ефективним за промивання шлунка. Викликання блювання не рекомендовано. Рекомендований моніторинг серцевої діяльності (наприклад ЕКГ) та інших основних життєвих показників разом із симптоматичною та підтримуючою терапією. Через значний об'єм розподілу сертраліну форсований діурез, діаліз, гемоперфузія або замінна гемотрансфузія навряд чи можуть бути корисними.

Побічні реакції.

Найчастіше спостерігається такий побічний ефект, як нудота.

При лікуванні соціального тривожного розладу у чоловіків відзначалася статева дисфункція (порушення еякуляції). Ці побічні ефекти є дозозалежними, і вони часто зникають самі по собі при продовженні терапії.

Нижче наведені об'єднані дані про побічні реакції, що спостерігалися в ході проведення

досліджень за участю хворих із депресією, ОКР, панічними розладами, ПТСР та соціальними тривожними розладами. Деякі з них можуть зменшуватися за інтенсивністю та частотою за умови тривалого лікування та не призводять до припинення терапії.

Інфекції та інвазії: фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, риніт, дивертикуліт, гастроентерит, середній отит.

Пухлини доброякісні та злоякісні (у тому числі кісти та поліпи). Новоутворення (повідомлялося про один випадок новоутворення в одного пацієнта, який отримував сертралін, порівняно з відсутністю таких випадків у групі пацієнтів, які отримували плацебо).

З боку системи крові та лімфатичної системи: лімфаденопатія, лейкоцитопенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: анафілактоїдна реакція, алергічна реакція, алергія.

З боку ендокринної системи: гіперпролактинемія, гіпотиреоїдизм, синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормона.

Метаболічні та аліментарні розлади: зниження апетиту, посилення апетиту, гіперхолестеринемія, гіпоглікемія, гіпонатріємія. Також повідомлялося про цукровий діабет та гіперглікемію.

Психічні порушення: безсоння, депресія, деперсоналізація, нічні жахи, відчуття тривоги, збудження, нервозність, зниження лібідо, бруксизм, галюцинації, ейфоричний настрій, апатія, патологічне мислення, конверсійний розлад, залежність від ліків, психотичний розлад, агресія, параноя, суїцидальне мислення/ поведінка [лише у пацієнтів з ОКР під час терапії сертраліном чи невдовзі після припинення терапії (див. «Особливості застосування»)], сомнамбулізм, передчасна еякуляція, паронірія.

З боку нервової системи: запаморочення, сонливість, головний біль, парестезії, тремор, гіпертонус, дисгевзія, порушення уваги, судоми, мимовільні м’язові скорочення, порушення координації рухів, гіперкінезія, амнезія, гіпестезія, порушення мовлення, постуральне запаморочення, мігрень, кома, хореоатетоз, дискінезія, гіперестезія, сенсорні порушення, рухові розлади (включаючи екстрапірамідальні симптоми, у тому числі гіперкінезія, гіпертонус, дистонія, спазми щелепи або порушення ходи), синкопе.

Також були зареєстровані симптоми серотонінового синдрому чи злоякісного нейролептичного синдрому, у деяких випадках пов’язаних із супутнім прийомом серотонінергічних засобів, а саме: збудження, сплутаність свідомості, посилення потовиділення, діарея, підвищення температури тіла, артеріальна гіпертензія, ригідність та тахікардія, акатизія і психомоторне збудження (див. «Особливості застосування»), спазм церебральних судин (у тому числі синдром скоромінущої церебральної вазоконстрикції та синдром Колла – Флемінга).

З боку органів зору: порушення зору, глаукома, розлади сльозовиділення, скотома, диплопія, фотофобія, гіфема, мідріаз, розлади зору, зіниці різного розміру. Невідомої частоти: макулопатія.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: дзвін у вухах, біль у вусі.

Кардіальні порушення: відчуття серцебиття, тахікардія, інфаркт міокарда, брадикардія, порушення серцевої діяльності, подовження інтервалу QTc, шлуночкова тахікардія типу «пірует».

З боку судин: припливи, артеріальна гіпертензія, гіперемія, периферична ішемія, патологічні геморагічні явища (такі як носова кровотеча, шлунково-кишкова кровотеча чи гематурія).

З боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння: позіхання, бронхоспазм, диспное, носова кровотеча, ларингоспазм, гіпервентиляція, гіповентиляція, стридор, дистонія, гикавка, інтерстиціальне захворювання легенів.

З боку травного тракту: діарея, нудота, сухість у роті, біль у животі, блювання, запор, диспепсія, метеоризм, езофагіт, дисфагія, геморой, гіперсалівація, зміни язика, відрижка, мелена, гематохезія, стоматит, виразки на язиці, патологія з боку зубів, глосит, виразки на слизовій оболонці рота, панкреатит. Невідомої частоти: мікроскопічний коліт.

З боку гепатобіліарної системи: порушення функції печінки, печінкова недостатність, що рідко може призвести до летального наслідку; фульмінантний гепатит; некротичний гепатит; холестатична жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання, гіпергідроз, періорбітальний набряк, пурпура, алопеція, холодний піт, сухість шкіри, кропив’янка, дерматит, бульозний дерматит, везикульозне висипання, патологічні зміни з боку текстури волосся, нетиповий запах шкіри, рідкісні випадки тяжких побічних реакцій з боку шкіри (синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз), ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, реакції фоточутливості, шкірні реакції, свербіж.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: міальгія, остеоартрит, м’язова слабкість, біль у спині, посмикування м’язів, ураження кісток, артралгія, м’язові спазми. Порушення, подібне до дефіциту множинних ацил-КоА дегідрогеназ (МАДД)* з частотою «невідомо».

*Побічна реакція, що виявлена у післяреєстраційний період.

З боку сечовидільної системи: ніктурія, затримка сечі, поліурія, полакіурія, порушення сечовипускання, олігурія, нетримання сечі, утруднений початок сечовипускання.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: порушення еякуляції, статева дисфункція, еректильна дисфункція, вагінальна кровотеча, статева дисфункція у жінок, менорагія, атрофічний вульвовагініт, баланопостит, виділення зі статевих органів, пріапізм, галакторея, гінекомастія, нерегулярний менструальний цикл.

Травми. В епідеміологічних дослідженнях виявлено, що при лікуванні деякими антидепресантами, включаючи вибіркові інгібітори зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну, зростає ризик переламів кісток. Особливо на це слід звертати увагу на початку лікування, хоча підвищений ризик зберігається і на більш пізніх термінах застосування зазначених лікарських засобів. Такий ризик слід враховувати і при застосуванні сертраліну. Хворих похилого віку, а також хворих з факторами ризику переломів кісток слід попереджати про небезпеку, оскільки на початку застосування препарату, а також відразу після відміни препарату можливі такі явища, як запаморочення та ортостатична гіпотензія, і

через можливе падіння хворого ймовірність переламів зростає. Попередні дані обсерваційних спостережень свідчать про те, що існує зв’язок між прийомом зазначених препаратів та зниженням щільності мінеральної речовини кісток у чоловіків та жінок похилого віку. Тому такий ефект не можна виключати, зокрема, й при лікуванні сертраліном.

Загальні порушення: підвищена втомлюваність, біль у грудній клітці, загальне нездужання, озноб, пірексія, астенія, спрага, грижа, фіброз, зниження переносимості препарату, порушення ходи, невизначені явища, периферичний набряк.

Дослідження.

Зниження маси тіла, збільшення маси тіла, підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, порушення якості сперми, відхилення від норми результатів клінічних лабораторних аналізів, зміна функції тромбоцитів, підвищення концентрації холестерину у сироватці крові.

Хірургічні втручання та медичні процедури: процедура вазодилатації.

Синдром відміни, що спостерігається при припиненні терапії сертраліном.

Припинення терапії сертраліном (особливо різке) зазвичай призводить до розвитку симптомів відміни. Найчастіше повідомлялося про такі побічні явища, як запаморочення, сенсорні порушення (включаючи парестезію), порушення сну (включаючи безсоння і яскраві сновидіння), збудження чи відчуття тривоги, нудота та/чи блювання, тремор і головний біль. Як правило, ці побічні явища були легкого чи помірного ступеня та минали самі по собі; однак у деяких пацієнтів вони можуть бути тяжкими та/або тривалими. У зв’язку з цим у випадках, коли більше немає необхідності у терапії сертраліном, рекомендується поступова відміна препарату шляхом поетапного зниження дози (див. «Спосіб застосування та дози»).

Застосування пацієнтам літнього віку.

Застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) чи інгібіторів зворотного захоплення норадреналіну і серотоніну (ІЗЗНС), включаючи сертралін, асоціювалося з клінічно значущими випадками гіпонатріємії у пацієнтів літнього віку, які мають підвищений ризик розвитку цього побічного явища (див. «Особливості застосування»).

Застосування дітям.

У дітей, які отримували сертралін, загальний профіль побічних явищ був у цілому подібний до такого, що спостерігався у дорослих пацієнтів.

У ході контрольованих досліджень були зареєстровані такі побічні реакції (кількість пацієнтів, які приймали сертралін, становила 281):

Дуже часто (≥ 1/10): головний біль (22 %), безсоння (21 %), діарея (11 %) і нудота (15 %).

Часто (від ≥ 1/100 до < 1/10): біль у грудній клітці, манія, пірексія, блювання, відсутність апетиту, афективна лабільність, агресія, збудження, нервозність, порушення уваги, запаморочення, гіперкінезія, мігрень, сонливість, тремор, порушення зору, сухість у роті, диспепсія, нічні жахи, підвищена втомлюваність, нетримання сечі, висипання, акне, носова кровотеча, метеоризм.

Нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100): подовження інтервалу QT на ЕКГ, 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, загальне нездужання, гематурія, пустульозне висипання, риніт, травма, зниження маси тіла, посмикування м'язів, незвичайні 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

У результаті проведення епідеміологічних досліджень, що переважно проводили з участю пацієнтів віком від 50 років, був виявлений підвищений ризик виникнення переломів кісток у пацієнтів, які отримували СІЗЗС та трициклічні антидепресанти. Механізм, що зумовлює підвищення цього ризику, невідомий.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 капсул у блістері, по 3 блістери у картонній коробці, по 250 капсул у флаконах.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Фармасайнс Інк. / Pharmascience Inc.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

6111 Роялмаунт Авеню, 100, Монреаль, Квебек H4P 2T4, Канада.

6111 Royalmount Avenue, 100, Montreal, Quebec H4P 2T4, Canada.