

ІНСТРУКЦІЯ**для медичного застосування препарату:****ЗОЛОФТ
(ZOLOFT®)****Склад:**

діюча речовина: 1 таблетка містить сертраліну гідрохлориду в кількості, еквівалентній 50 мг сертраліну;

допоміжні речовини: кальцію гідрогенфосфат дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза, крохмальгліколят натрію, магнію стеарат, Опадри® Білий (гідроксипропілцелюлоза (Ph.Eur), поліетиленгліколь(NF), полісорбат 80 (NF), титана діоксин (Ph.Eur)) та Опадри® Прозорий (гідроксипропілцелюлоза (Ph.Eur), поліетиленгліколь(NF), полісорбат 80 (NF)), вода очищена.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

Клінічні характеристики.**Показання.**

Депресія, в тому числі та її форма, яка супроводжується відчуттям тривоги, за наявності чи відсутності манії в анамнезі.

Обсесивно-компульсивний розлад (ОКР) у дорослих та дітей.

Панічні розлади з наявністю або відсутністю агорафобії.

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР).

Соціальна фобія (соціальний тривожний розлад).

При задовільному результаті на лікування продовження терапії сертраліном є ефективним засобом запобігання рецидиву початкового епізоду депресії та його появи в майбутньому; рецидиву початкового епізоду ОКР; панічного розладу, початкового епізоду ПТСР, соціальної фобії.

Протипоказання. Підвищена чутливість до сертраліну.

Протипоказане застосування сертраліну разом з інгібіторами моноаміноксидази (МАОІ) та сумісне застосування сертраліну й пімозиду.

Спосіб застосування та дози. Сертралін приймають один раз на добу (вранці по можливості або ввечері), незалежно від вживання їжі.

Початок лікування.

Депресія та ОКР. Лікування сертраліном слід розпочинати з дози 50 мг/добу.

Панічні розлади, ПТСР та соціальна фобія. Лікування слід починати із застосування відповідної дози сертраліну гідрохлориду 25 мг/добу. Через 1 тиждень дозу слід підвищити до 50 мг один раз на добу. Такий дозовий режим знижує частоту розвитку побічних ефектів на початковому етапі лікування панічних розладів.

Титрування дози.

Депресії, ОКР, панічні розлади, ПТСР та соціальна фобія. Якщо ефект від застосування дози 50 мг не достатній дозу можна підвищувати. Корекцію дози слід починати не раніше ніж через 1 тиждень лікування, титраційна доза становить на 50 мг на тиждень. Доза не повинна перевищувати 200 мг/добу. Корекцію дози слід проводити не частіше ніж 1 раз на тиждень, зважаючи на період

напіввиведення сертраліну, що становить 24 год.

Перші прояви клінічного ефекту спостерігаються протягом 7 днів лікування. Однак для повного його розвитку потрібен довший період, особливо при ОКР.

Підтримуюча доза. Дозування протягом довготривалої терапії слід утримувати на найнижчому ефективному рівні з наступним корегуванням залежно від реакції на лікування.

Застосування у дітей. Безпека та ефективність сертраліну були продемонстровані в дітей з ОКР віком від 13 до 18 років. Досвід щодо застосування сертраліну гідрохлориду у дітей віком до 6 років, а також при інших патологіях відсутній. При застосуванні сертраліну в дітей з ОКР (вік 13-18 років) слід застосовувати дозу 50 мг/добу. У випадку відсутності ефекту при прийомі препарату в дозі 50 мг/добу при необхідності можливе її подальше підвищення до 200 мг/добу. У ході клінічних випробувань у дітей віком від 13 до 18 років із депресією чи ОКР, фармакокінетична характеристика сертраліну була аналогічна такій у дорослих. Однак при підвищенні дози більше 50 мг у педіатрії слід враховувати нижчу вагу тіла дітей в порівняно з дорослими.

Титрування дози в дітей: Період напіввиведення сертраліну - близько 1 доби. Не слід проводити корекцію дози частіше ніж 1 раз на тиждень.

Застосування у пацієнтів літнього віку. У пацієнтів літнього віку (старше 65 років) можна застосовувати ті ж самі дозові режими, що й у молодшому віці (до 65 років). Спектр та частота побічних ефектів у цій популяції були аналогічні таким у хворих молодшого віку.

Застосування при печінковій недостатності. Слід бути обережними при застосуванні сертраліну у хворих з патологією печінки. При порушеннях функції печінки необхідно зменшити дозу або приймати препарат рідше.

Застосування при нирковій недостатності. Сертралін інтенсивно біотрансформується в організмі. Із сечею в незміненому вигляді виводиться лише незначна частина препарату. Зважаючи на низькі показники виведення сертраліну нирками, дози препарату можна не корегувати при порушеннях функції нирок.

Побічні реакції.

Шлунково-кишковий тракт: діарея/нетримання стулу, сухість у роті, диспепсія та нудота; біль у животі, запор, панкреатит, блювання.

Метаболізм: анорексія; підвищення апетиту, гіпонатріємія.

Центральна та периферична нервова система: запаморочення, сонливість та тремор; кома, судоми, головний біль, гіпоестезія, мігрень, рухові розлади (включаючи екстрапірамідні симптоми, в тому числі гіперкінезія, гіпертонія, спазми щелепи або порушення ходи), мимовільні м'язові контрактири, парестезії та непритомність. Також зафіксовано розвиток проявів серотонінергічного синдрому, в деяких випадках пов'язаних із прийомом серотонінергічних засобів, а саме: ажитації, сплутаність свідомості, потовиділення, діарея, гарячка, гіпертензії, ригідності та тахікардії.

Психіка: безсоння; агресивні реакції, ажитація, тривожність, депресивні симптоми, ейфорія, галюцинації, зниження лібідо в чоловіків та жінок, нічні жахи та психози;

Репродуктивна система: сексуальні дисфункції (передусім, затримка еякуляції в чоловіків); галакторея, гінекомастія, нерегулярний менструальний цикл та пріапізм.

Шкіра і підшкірні тканини: посилене потовиділення, алопеція, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, періорбітальний набряк, шкірні фоточутливі реакції, свербіж, висипи (в тому числі поодинокі випадки ексfolіативних уражень шкіри – синдром Стівенса-Джонсона та епідермальний некроліз), кропив'янка.

Система крові: лейкопенія і тромбоцитопенія.

Серцево-судинна система: пальпітації і тахікардія; патологічні кровотечі (наприклад, носова кровотеча, шлунково-кишкова кровотеча або гематурія), припливи крові (раптове почервоніння шкіри) та

артеріальна гіпертензія.

Орган слуху/вестибулярний апарат: дзвін у вухах.

Ендокринна система: гіперпролактинемія, гіпотиреоїдизм, синдром гіпоальдостеронізму;

Орган зору: мідріаз і порушення зору.

Організм у цілому: астенія, біль у грудях, периферичний набряк, втома, гарячка, нездужання.

Гепатобіліарна система: тяжкі порушення функцій печінки (гепатит, жовтяниця, печінкова недостатність) та безсимптомне підвищення рівнів трансаміназ у плазмі (АЛТ та АСТ).

Імунна система: алергічні реакції, анафілактичні реакції.

Лабораторні показники: хибні результати клінічних лабораторних аналізів, зміна функції тромбоцитів, підвищення концентрації холестерину в сироватці крові, збільшення або зменшення ваги.

М'язово-скелетна система та сполучна тканина: артралгія та м'язові спазми.

Сечовидільна система: нетримання сечі, затримка сечі.

Респіраторна система: бронхоспазм та позіхання.

Спектр побічних ефектів, які найчастіше спостерігаються в дослідженнях у хворих з ОКР, панічними розладами, ПТСР та соціальною фобією, був аналогічний тим, які спостерігаються в клінічних дослідженнях у хворих із депресіями.

Інші: прояви синдрому відміни при припиненні лікування сертраліном, зокрема ажитація, тривожність, запаморочення, головний біль, нудота та парестезії.

Передозування. Сертралін має широкий діапазон безпеки при передозуванні. Зафіксовані випадки передозування препарату при його прийомі в дозах до 13,5 г; летальні випадки при передозуванні, переважно в комбінації з іншими засобами та/або алкоголем. Таким чином, кожний випадок передозування потребує інтенсивної терапії. Симптоми передозування включають серотонін-залежні побічні ефекти, зокрема сонливість, шлунково-кишкові порушення (в тому числі нудота та блювання), тахікардія, тремор, ажитація, запаморочення. Рідше спостерігається кома.

Для лікування передозування сертраліну специфічного антидоту не існує. Необхідно підтримувати прохідність дихальних шляхів та адекватний рівень вентиляції й оксигенації. Прийом активованого вугілля, що може застосовуватися як проносний засіб, може бути ефективнішими, ніж промивання шлунка. Викликання блювання не рекомендовано. Слід забезпечити моніторинг життєвих функцій та серцевої діяльності разом із симптоматичною та підтримувальною терапією. Враховуючи значний об'єм розподілу сертраліну, такі заходи, як стимуляція діурезу, діаліз, гемоперфузія або замінна гемотрансфузія навряд чи можуть бути корисними.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Сертралін можна застосовувати в період вагітності або годування груддю лише за умови, якщо очікувана користь для матері перевищує можливий ризик для плода/дитини.

Жінки дітородного віку при прийомі сертраліну повинні застосовувати відповідні засоби контрацепції.

Діти. (див розділ «Спосіб застосування та дози»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Клініко-фармакологічні дослідження свідчать про відсутність впливу сертраліну на психомоторні функції. Однак хворі повинні бути обережними при керуванні автомобілем або іншими механізмами, оскільки засіб може порушувати психічні або фізичні реакції.

Особливості застосування.

Інгібітори моноаміноксидази. Зафіксовані випадки розвитку серйозних побічних ефектів, іноді фатальних, у хворих, які застосовували сертралін сумісно із MAOI, зокрема з селективним MAOI-селегіліном та з оборотним MAOI-моклобемідом. У деяких випадках розвивався серотонінергічний синдром із проявами таких симптомів, як гіпертермія, ригідність, міоклонус, вегетативна дисфункція з

можливістю раптових порушень життєвих функцій. Психічні розлади при цьому проявляються маренням, роздратованістю та вираженою ажитацією, що прогресує до стану делірія та коми. Тому сертралін не можна застосовувати разом із МАОІ або протягом 14 днів після припинення курсу лікування МАОІ. Так само, лікування МАОІ не слід розпочинати раніше ніж через 14 днів після закінчення лікування сертраліном.

Інші серотонінергічні засоби. Сумісне застосування сертраліну та інших засобів, що стимулюють серотонінергічну нейромедіацію, зокрема триптофану, фенфлураміну або 5-НТ-агоністів, має проводитися обережно, а якщо є можливість - бути виключене, (зважаючи на ризик фармакодинамічної взаємодії).

Перехід із селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), антидепресантів або антиобсесивних препаратів.

Існує обмежений контрольований досвід розрахунку оптимального часу переключення із СІЗЗС, антидепресантів або антиобсесивних препаратів на сертралін. Слід бути обережними при переключенні, зокрема з таких тривало діючих препаратів, як флуоксетин. Тривалість періоду вимивання для переключення з одного СІЗЗС на інший не встановлена.

Посилення маніакальних/гіпоманіакальних проявів. Згідно з доліцензійними даними, посилення маніакальних/гіпоманіакальних проявів спостерігалось приблизно в 0,4 % хворих, які приймали сертралін, та в незначній кількості хворих із великими афективними розладами, які приймали інші ліцензовані антидепресанти та антиобсесивні засоби.

Судомні напади. Судоми є потенційним ускладненням терапії антидепресантами та антиобсесивними засобами. Судоми відзначалися приблизно в 0,08 % хворих, які приймали сертралін у рамках терапії депресій. При лікуванні сертраліном панічних розладів, випадків судом не зафіксовано. Протягом лікування сертраліном 1800 хворих з ОКР, тільки в чотирьох із них були зафіксовані судоми (близько 0,2 %). Троє з цих хворих - діти, двоє - з наявною судомною патологією, а один із сімейним анамнезом судомної патології. При цьому жоден з них не застосовував протисудомні засоби. У всіх цих випадках причинний взаємозв'язок із терапією сертраліном малоімовірний. Оскільки сертралін не досліджувався у хворих із судомною патологією, його не слід призначати хворим із нестабільною епілепсією; у хворих із контрольованою епілепсією застосовувати сертралін треба обережно та під контролем. Необхідно відмінити застосування препарату у хворих при розвитку судом.

Суїциди. Хворі з депресією схильні до спроб суїциду, яка може утримуватись до появи істотної ремісії. Отже, на ранніх етапах лікування пацієнти повинні знаходитись під пильним наглядом лікаря.

Враховуючи встановлений факт частоти одночасного розвитку ОКР та депресії, панічних розладів та депресії, ПТСР та депресії, аналогічні перестороги необхідні при лікуванні хворих з ОКР, панічними розладами та ПТСР.

Застосування при печінковій недостатності. Сертралін інтенсивно біотрансформується в печінці. Мультидозове фармакокінетичне дослідження у хворих з помірним стабільним цирозом продемонструвало подовження періоду напіввиведення та приблизно втричі більші величини АUC та C_{max} порівнянно з нормальними особами. Достовірних розбіжностей у параметрах зв'язування з білками плазми у цих двох груп не виявлено. Слід бути обережними при застосуванні сертраліну у хворих із патологією печінки. При порушеннях функції печінки необхідно зменшити дозу або приймати її рідше.

Застосування при нирковій недостатності. Сертралін інтенсивно біотрансформується в організмі. Із сечею в незміненому вигляді виводиться лише незначна частина препарату. У дослідженнях у хворих

із ступенем порушення функції нирок від легкого до середнього (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв) або від середнього до важкого ступеня (кліренс креатиніну 10-29 мл/хв) мультидозові фармакокінетичні параметри (AUC₀₋₂₄ та C_{max}) істотно не відрізнялися від контрольних. Періоди напіврозпаду були подібними і жодних відмінностей у зв'язуванні з білками плазми в усіх досліджуваних групах не виявлено. Дані досліджень свідчать, що, зважаючи на низькі показники виведення сертраліну нирками, дози препарату можуть не підлягати корекції залежно від ступеня порушень функції нирок.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інгібітори моноаміноксидази. Протипоказане сумісне застосування сертраліну разом з інгібіторами моноаміноксидази (МАОІ). (Див. розділ ***Особливості застосування***).

Інші серотонінергічні засоби. (Див. розділ ***Особливості застосування***).

Перехід із селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), антидепресантів або антиобсесивних препаратів. (Див. розділ ***Особливості застосування***).

Пімозид. Підвищена концентрація пімозиду була продемонстрована в дослідженні сумісного застосування разової низької дози пімозиду (2 мг) й сертраліну. Даний показник не супроводжувався будь-якими змінами на ЕКГ.

Зважаючи на те, що механізм цієї взаємодії не відомий, та вузькі рамки терапевтичного індексу пімозиду, сумісне застосування сертраліну й пімозиду протипоказане.

Депресанти ЦНС і алкоголь. Сумісне застосування сертраліну (200 мг/добу) не потенціювало вплив алкоголю, карбамазепіну, галоперидолу або фенітоїну на когнітивну й психомоторну діяльність у здорових осіб, проте одночасне приймання сертраліну та алкоголю не рекомендується.

Літій. Сумісний прийом сертраліну та літію достовірно не змінює фармакокінетику літію, однак підвищує тремор порівняно з плацебо, що свідчить про можливу фармакодинамічну взаємодію. При сумісному застосуванні сертраліну та препаратів літію, що може впливати на серотонінергічну нейромедіацію, потрібно забезпечити відповідний контроль.

Фенітоїн. Тривалий прийом сертраліну 200 мг/добу не спричиняє клінічно значущого пригнічення метаболізму фенітоїну. Незважаючи на це, слід рекомендувати проведення моніторингу концентрацій фенітоїну в плазмі протягом початкового етапу терапії сертраліном із відповідною корекцією дози фенітоїну. Крім того, сумісне застосування фенітоїну може спричинити зниження концентрації сертраліну в плазмі крові.

Суматриптан. Існують поодинокі спостереження на постліцензійному етапі щодо розвитку слабкості, гіперрефлексії, дискоординації, марення, тривожності та ажитації у хворих при сумісному застосуванні сертраліну та суматриптану. Якщо сумісне лікування сертраліном та суматриптану - необхідне в клінічному плані, потрібно забезпечити відповідний контроль.

Засоби, що зв'язуються з білками плазми. Оскільки сертралін зв'язується з білками плазми, слід враховувати можливість взаємодії з іншими засобами, які також зв'язуються з білками плазми. Однак у трьох формальних дослідженнях взаємодії з діазепамом, толбутамідом та варфарином будь-якого впливу сертраліну на зв'язування цих засобів з білками плазми не виявлено.

Варфарин. Сумісне застосування сертраліну 200 мг/добу та варфарину призводило до незначного, але статистично достовірного підвищення протромбінового часу. Клінічне значення цього феномену не з'ясоване. Тому, слід постійно контролювати показники протромбінового часу на початку або вкінці лікування сертраліном.

Взаємодія з іншими засобами. Були проведені формальні дослідження взаємодії сертраліну з іншими лікарськими засобами. Сумісне застосування сертраліну 200 мг/добу та діазепаму або толбутаміду призводило до незначних, але статистично достовірних змін деяких фармакокінетичних параметрів. Сумісне застосування з циметидином спричиняє суттєве зниження кліренсу сертраліну. Клінічне значення цього феномену не з'ясоване. Сертралін не впливає на бета-блокуючі властивості атенололу. Будь-якої взаємодії при сумісному застосуванні сертраліну 200 мг/добу та глібенкламіду або дигоксину не виявлено.

Електрошокова терапія (ЕШТ). Клінічних досліджень, спрямованих на вивчення можливого ризику або користі сумісного застосування ЕШТ та сертраліну, не проводилося.

Засоби, що метаболізуються за участю цитохрому P450 (CYP) 2D6. Препарати антидепресантів мають різний потенціал щодо пригнічення активності ізоферменту CYP 2D6. Клінічне значення цього феномену залежить від ступеня пригнічення та терапевтичного коефіцієнту препаратів, що застосовуються сумісно. Субстрати CYP 2D6 з вузькими рамками терапевтичного індексу включають трициклічні антидепресанти та клас 1С антиаритмічних засобів, зокрема пропafenону й флекаїніду. У формальних дослідженнях взаємодії довготривалий прийом сертраліну 50 мг/добу призводив до мінімального підвищення (в середньому на 23-37 %) рівноважних концентрацій дезипраміну (маркеру активності ізоферменту CYP 2D6) в плазмі.

Засоби, що метаболізуються за участю інших ферментів CYP (CYP 3A3/4, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 1A2).

CYP 3A3/4. Дослідження взаємодії *in vivo* свідчать, що довготривалий прийом сертраліну 200 мг/добу не пригнічує CYP 3A3/4-залежне 6-бета-гідроксилювання ендogenous кортизолу або метаболізм карбамазепіну чи терфенадину. Крім того, довготривалий прийом сертраліну 50 мг/добу не пригнічує CYP 3A3/4-залежний метаболізм алпразоламу. Результати цих досліджень свідчать, що сертралін не є клінічно значущим інгібітором CYP 3A3/4.

CYP 2C9. Практична відсутність клінічно значущого впливу сертраліну 200 мг/добу на концентрації в плазмі толбутаміду, фенітоїну та варфарину свідчить, що сертралін не є клінічно значущим інгібітором CYP 2C9.

CYP 2C19. Практична відсутність клінічно значущого впливу сертраліну 200 мг/добу на концентрації в плазмі діазепаму свідчить, що сертралін не є клінічно значущим інгібітором CYP 2C19.

CYP 1A2. Дослідження *in vitro* свідчать, що сертралін володіє дуже незначним потенціалом щодо пригнічення CYP 1A2.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Сертралін є потужним та специфічним інгібітором нейронального захоплення серотоніну (5-НТ) *in vitro*, яке призводить до посилення ефектів 5-НТ у тварин. Сертралін також має дуже слабким впливом на процеси зворотного захоплення норадреналіну та дофаміну. У клінічних дозах сертралін блокує процеси захоплення серотоніну в тромбоцитах людини. Препарат не чинить стимулювальної, седативної, антихолінергічної або кардіотоксичної дії в експериментах на тваринах. У контрольованих дослідженнях у здорових осіб сертралін не чинив седативної дії та не впливав на психомоторні функції. Відповідно до своєї селективності щодо пригнічення зворотнього захоплення 5-НТ, сертралін не стимулює катехоламінергічну активність. Засіб не має спорідненості до мускаринових (холінергічних), серотонінергічних, дофамінергічних, адренергічних, гістамінергічних, ГАМК- чи бензодіазепінових рецепторів. Тривалий прийом сертраліну у тварин призводить до зменшення активності адренорецепторів мозку, що спостерігається і при прийомі інших ефективних у клінічній практиці антидепресантів та антиобсесивних засобів.

Сертралін не викликає розвитку лікарської залежності; не має стимулюючого та тривожного ефекту

характерного для d-амфетаміну або седативної дії та психомоторних порушень характерних для алпразоламу.

Фармакокінетика. Фармакокінетичні параметри сертраліну мають дозозалежний характер у діапазоні доз 50-200 мг. У клініці, протягом 14-денного прийому сертраліну в дозі 50-200 мг (перорально, один раз на добу), пік концентрації в плазмі (C_{max}) сертраліну спостерігається в інтервалі 4,5-8,4 год після прийому. Фармакокінетична характеристика сертраліну у дітей та осіб літнього віку достовірно не відрізняється від такої у дорослих віком 18-65 років. Середній період напіввиведення для сертраліну в чоловіків та жінок (як молодого, так і літнього віку) коливався від 22 до 36 год.

Відповідно до показників кінцевого періоду напіввиведення спостерігається подвоєна акумуляція при досягненні рівноважних концентрацій, які спостерігаються після застосування в дозі один раз на добу протягом одного тижня. Приблизно 98 % циркулюючого сертраліну зв'язано з білками. Дослідження на тваринах продемонстрували наявність великого уявного об'єму розподілу у сертраліну. Фармакокінетика сертраліну в дітей з ОКР аналогічна такій у дорослих (хоча у дітей метаболізм сертраліну дещо інтенсивніший). Однак у дітей доцільно застосовувати менші дози, зважаючи на меншу вагу та необхідність запобігання надмірних концентрацій у плазмі.

Сертралін проходить першу активну фазу біотрансформації в печінці. Його основним метаболітом у плазмі є N-дезметилсертралін, що має значно нижчу активність (приблизно у 20 разів), ніж сертралін *in vitro*, та не виявляє активності на моделях депресії *in vivo*. Період напіввиведення для N-дезметилсертраліну - 62-104 год. Сертралін та N-дезметилсертралін підлягають інтенсивній біотрансформації в організмі людини, а кінцеві метаболіти виводяться з фекаліями та сечею в еквівалентній кількості. Тільки дуже незначна частина (< 0,2 %) сертраліну виводиться із сечею в незміненому вигляді.

Їжа суттєво не змінює біодоступність препарату.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білі, вкриті плівковою оболонкою таблетки, капсулоподібної форми, таблетки мають маркування тиснення «Pfizer» з одного боку та «ZLT 50» з іншого.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі нижче 30°C.

Упаковка.

по 14 таблеток в блістері з поліхлорвініла;
2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Хаупт Фарма Латіна С.р.л., Італія/Haupt Pharma Latina S.r.l. Italy

Місцезнаходження. 040100, Борго Сан Мішель, автострада 156, км 47.600, Латіна (ЛТ), Італія.
040100, Borgo San Michele, strada statale 156, Km 47.600, Latina (LT), Italy