

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЗАЛОКС
(ZALOX)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: sertraline, (1S, цис)-4-(3,4-дихлорфеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-N-метил-1-нафталінамінгідрохлорид;

основні фізико-хімічні властивості:

капсули по 25 мг: тверді желатинові капсули Conisnar # 4 жовтого кольору, заповнені порошком білого або білуватого кольору. На корпусі капсули нанесено “Sertraline”, під ним – “25”, на ковпачку капсули нанесено “P”;

капсули по 50 мг: тверді желатинові капсули Conisnar # 4, заповнені порошком білого або білуватого кольору. На білому корпусі капсули нанесено “Sertraline”, під ним – “50”, на жовтому ковпачку капсули нанесено “P”;

капсули по 100 мг: тверді желатинові капсули Conisnar # 2 оранжевого кольору, заповнені порошком білого або білуватого кольору. На корпусі капсули нанесено “Sertraline”, під ним – “100”, на ковпачку капсули нанесено “P”;

склад: 1 капсула містить сертраліну гідрохлориду, що еквівалентно 25 мг, 50 мг або 100 мг сертраліну;
допоміжні речовини: лактоза безводна, крохмаль кукурудзяний, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат;
склад капсул:

капсули по 25 мг і 50 мг: желатин, барвник хіноліновий жовтий (E 104), барвник жовтий захід (E 110), титану діоксид (E 171);

капсули по 100 мг: желатин, барвник хіноліновий жовтий (E 104), барвник червоний FD & C № 40 (E 129), титану діоксид (E 171).

Форма випуску. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Селективні інгібітори зворотного нейронального захоплення серотоніну. АТС N06 B06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Механізм дії сертраліну пов'язаний з його здатністю пригнічувати зворотне захоплення серотоніну (5HT) 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 в 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, ГАМК, а також допамінергічними, гістамінергічними, серотонінергічними (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₂) або бензодіазепіновими рецепторами.

При проведенні клінічних випробувань у строго контрольованих умовах із застосуванням плацебо було показано, що сертраліну гідрохлорид у капсулах 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 в плазмі крові в середньому становить 0,19 мкг/мл і досягається через 4,5 – 8 4 години після прийому чергової дози. Період напіввиведення сертраліну гідрохлориду становить 22 – 36 годин. За рахунок тривалого періоду напіввиведення відмічається 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 в печінці, перетворюючись на N-деметильоване похідне, практично позбавлене фармакологічної активності. Як сертралін, так і його

N-деметильоване похідне підлягають окисному дезамінуванню з подальшим відтворенням, гідроксилуванням і глюкуронізацією. Метаболіти виводяться з калом і сечею у рівних кількостях. Незмінений сертралін виводиться з сечею в незначній кількості.

Приблизно 98 % сертраліну в 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.

Показання для застосування.

Депресивні стани, у тому числі й ті, що супроводжуються відчуттям тривоги, за наявності або відсутності манії в анамнезі.

Запобігання рецидиву симптомів депресії.

Обсесивно-компульсивні розлади (ОКР), панічні розлади з агорафобією або без неї.

Посттравматичні стресові розлади (ПТСР).

Спосіб застосування та дози.

Застосовують дорослим та дітям старше 13 років.

Залокс приймають внутрішньо 1 раз на день, уранці чи ввечері, під час їжі. Капсули слід проковтнути, не розжовуючи.

Депресивні стани та ОКР: початкова доза – 50 мг на добу.

Панічні розлади та ПТСР: початкова доза – 25 мг на добу, через тиждень дозу підвищують до 50 мг на добу.

Зміна дози.

Якщо за клінічними показниками стан не покращується, дозу можна поступово підвищувати. Виходячи з параметрів фармакокінетики препарату, встановлено, що стаціонарна концентрація сертраліну в плазмі досягається приблизно через тиждень після щоденного його прийому. Таким чином, за необхідності зміни дозування препарату її слід проводити щонайменше з тижневим інтервалом. Максимальна доза препарату не повинна перевищувати 200 мг на добу. Початковий терапевтичний ефект може розвинути протягом 7 днів. Повний терапевтичний ефект може бути досягнутий за 4 тижні після початку терапії або пізніше. Швидке перевищення дози, як правило, не скорочує цей латентний період і може підвищити ймовірність розвитку побічних ефектів. Змінювати дозу можна не частіше ніж 1 раз на тиждень.

Підтримуюча терапія.

При довготривалій терапії дозу необхідно підтримувати на рівні найменшої ефективної дози. При цьому слід періодично аналізувати стан пацієнта з метою продовження такої терапії.

Застосування для лікування дітей.

ОКР: для дітей у віці 13–18 років початкова доза препарату становить 50 мг на добу.

При недостатній ефективності дозу можна з обережністю підвищувати до 200 мг на добу. Змінювати дозу можна не частіше ніж 1 раз на тиждень.

Застосування для лікування осіб літнього віку.

Корекція дози не потрібна.

Застосування для лікування хворих з порушеннями функції печінки.

Як і інші препарати, Залокс слід з обережністю призначати пацієнтам з порушеннями функції печінки; дози препарату і кількість прийомів повинні бути знижені.

Застосування препарату для лікування хворих з порушенням функції нирок.

Через незначне виділення сертраліну нирками немає необхідності у зміні дозування хворим з нирковою недостатністю.

Попереднє або подальше застосування інгібіторів моноаміноксидази.

Залокс не можна застосовувати одночасно з інгібіторами моноамінооксидази (ІМАО). Застосування Залоксу можна починати не раніше ніж через 14 днів після припинення приймання ІМАО. І навпаки, після лікування Залоксом застосування ІМАО не можна починати раніше ніж через 14 днів після застосування Залоксу (див. "Протипоказання").

Побічна дія.

У клінічних плацебоконтрольованих дослідженнях, які проводились на пацієнтах із різними депресивними станами та ОКР, відмічали такі побічні ефекти:

- вегетативна нервова система – *сухість у роті, підвищення потовиділення;*
- центральна і периферична нервова система – *запаморочення, тремор;*
- шкірні симптоми – *висипання;*
- шлунково-кишковий тракт – *нудота, діарея, диспепсія, анорексія;*
- нервово-психічні розлади – *безсоння, порушення репродуктивної функції у чоловіків*

(в основному затримка еякуляції).

Частота розвитку побічних ефектів є дозозалежною, причому найбільша частота побічних ефектів спостерігалась у групі хворих, які одержували препарат у дозі 200 мг.

В окремих випадках відмічалися й інші побічні ефекти, які не обов'язково пов'язані з прийомом препарату: *алергічні реакції, підвищена втомлюваність, припливи крові, біль за грудниною, артеріальна гіпертензія, відчуття серцебиття, періорбітальний набряк, втрата свідомості, тахікардія, галакторея, гіперпролактинемія, гіпотиреоїдизм, порушення функції тромбоцитів, тромбоцитопенія, кровотечі (носові, кишково-шлункові, гематурія та ін.), пурпура, лейкопенія.*

Спостерігались зміни лабораторних показників, ураження печінки (*гепатит, жовтяниця, печінкова недостатність*), *безсимптомне підвищення рівня печінкових трансаміназ (АлАТ, АсАТ), холестерину, гіпонатріємія, бронхоспазм, алопеція, ангіоневротичний набряк, тяжкі шкірні реакції, набряк обличчя, затримка сечовиділення.*

Описано випадки, коли припинення застосування препарату призводило до розвитку таких симптомів, як *запаморочення, парестезія, нудота, головний біль, втома, відчуття тривоги, збудження.*

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до компонентів препарату.
- Одночасне застосування з ІМАО.

Передозування.

Симптоми передозування сертраліну при монотерапії: *сонливість, нудота, блювання, тахікардія, зміни ЕКГ, розширення зіниць, відчуття тривоги.*

Лікування. Підтримуюча терапія. Застосування активованого вугілля, проносних засобів; промивання шлунка. Рекомендується контролювати основні фізіологічні показники та проводити моніторинг роботи серця. Специфічних антидотів для сертраліну гідрохлориду немає. Через значний об'єм розповсюдження препарату форсований діурез, діаліз, гемоперфузія і обмінна трансфузія не можуть бути достатньо ефективними.

Летальних випадків, пов'язаних із передозуванням сертраліну гідрохлориду при монотерапії, не відмічено, хоча в чотирьох випадках передозування сертраліну, який застосовували разом з іншими препаратами/алкоголем, призвело до смерті пацієнтів.

Особливості застосування.

Активізація маніакальних/гіпоманіакальних станів.

При клінічних дослідженнях сертраліну гідрохлориду приблизно у 0,6 % пацієнтів відмічали активізацію маніакальних/гіпоманіакальних станів. Така ж побічна дія препарату відмічалась і в деяких хворих, які одержували антидепресанти для лікування тяжких афективних розладів.

Судомні напади.

Дію сертраліну гідрохлориду у хворих із судомними нападами не вивчали, тому слід уникати

застосування препарату для лікування пацієнтів з нестабільною епілепсією, а хворі на контрольовану епілепсію повинні перебувати під наглядом під час лікування.

Суїцидальні спроби.

Хворим на депресію притаманна схильність до суїцидальних спроб, тому на початку лікування вони повинні знаходитися під строгим наглядом лікаря.

Також рекомендується пильне клінічне спостереження за пацієнтами всіх вікових груп з метою виявлення суїцидальних думок та інших ознак можливої суїцидальної поведінки, у тому числі змін емоційного настрою та поведінки за агітаційним типом.

Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати зі складними механізмами.

Пацієнтів, які приймають Залокс слід попередити про те, що препарат може негативно впливати на розумову та фізичну діяльність, тому слід уникати керування автотранспортом та виконання потенційно небезпечних робіт під час його застосування.

Застосування препарату для пацієнтів із супутніми захворюваннями.

Клінічний досвід застосування сертраліну гідрохлориду в капсулах для лікування пацієнтів із супутніми захворюваннями досить обмежений. Проте препарат слід застосовувати з обережністю при таких супутніх захворюваннях, які стосуються метаболізму або гемодинаміки.

Порушення функції печінки.

Сертралін значною мірою метаболізується в печінці. Вивчення фармакокінетики препарату при прийомі разових доз у хворих із слабо вираженим компенсованим цирозом показало, що час напіввиведення препарату у таких хворих зростає. Виходячи з цих даних, препарат таким хворим слід призначати з обережністю, застосовувати менші дози сертраліну або збільшувати інтервали між прийомом доз.

Порушення функції нирок.

Сертралін значною мірою метаболізується в організмі, тому в сечі у незміненому вигляді він знаходиться у дуже невеликих кількостях. Фармакокінетика препарату у хворих з порушеннями функції нирок спеціально не вивчалась. Тому, поки це питання не буде вивчено у хворих з різним ступенем вираженості ниркової дисфункції, препарат слід застосовувати з обережністю.

Вагітність і період годування груддю.

Безпека застосування сертраліну гідрохлориду при вагітності та годуванні груддю не досліджена. Тому в цей період препарат можна застосовувати тільки у тому випадку, коли очікувана користь для матері переважає можливий ризик для плода/дитини. Жінкам репродуктивного віку під час лікування препаратом слід використовувати адекватні методи контрацепції.

Застосування для лікування осіб літнього віку.

Аналіз застосування препарату для лікування пацієнтів літнього віку (старше 65 років) з депресивними захворюваннями не показав суттєвих розбіжностей у характері побічних реакцій у цих пацієнтів порівняно з молодшими особами.

Функція тромбоцитів.

У поодиноких випадках застосування сертраліну супроводжувалося зміною функцій тромбоцитів. Є повідомлення про окремі випадки кровотеч абр пурпури при застосуванні сертраліну. Проте причинний зв'язок між цими явищами і прийомом препарату поки що не встановлений.

Пацієнти, які приймають Залокс не повинні раптово припиняти його застосування через ризик розвитку симптому відміни. Відміна Залоксу, як і будь-яких інших антидепресантів, повинна відбуватися шляхом поступового зниження дози.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Психотропні препарати.

Сертраліну гідрохлориду у капсулах у добовій дозі 200 мг не потенціює ефекти карбамазепіну, галоперидолу або фенітоїну щодо психомоторних і когнітивних функцій у здорових добровольців. Проте ризик одночасного застосування сертраліну гідрохлориду та психотропних препаратів систематично не досліджувався. Таким чином, за необхідності одночасного застосування сертраліну гідрохлориду і психотропних препаратів слід бути обережними.

Серотонінергічні препарати.

Досвід відносно оптимальних схем переведення хворих з інших антидепресантів на сертралін дуже обмежений. Проте таке переведення треба здійснювати обережно, особливо при застосуванні препаратів тривалої дії (наприклад, флуоксетину). Тривалість періоду “вимивання” при переході з одного типу препаратів на інший поки що не встановлена.

При одночасному застосуванні сертраліну з іншими серотонінергічними препаратами (триптофан, фенфлурамін) слід бути обережними і, якщо є змога, уникати такої комбінації через імовірність фармакологічної взаємодії.

Препарати літію.

У ході контрольованих клінічних досліджень на здорових добровольцях одночасне застосування сертраліну і препаратів літію не призводило до суттєвої зміни фармакокінетики останніх, хоча при цьому підвищувалась частота випадків тремору порівняно з плацебо. Одночасне застосування сертраліну і препаратів літію треба проводити з обережністю.

Інгібітори моноаміноксидази (ІМАО).

Застосування Залоксу разом з ІМАО, такими як селективний ІМАО селегілін і оборотний ІМАО моклобернідин, у низці випадків може призводити до дуже тяжких і навіть фатальних реакцій. У деяких випадках такі реакції нагадують серотоніновий синдром. Аналогічні реакції відмічаються і при одночасному застосуванні інших антидепресантів з ІМАО, а також у пацієнтів, які одразу ж після застосування антидепресантів перейшли на ІМАО. Симптомами таких реакцій є гіпертермія, ригідність, міоклонус, вегетативна нестабільність, зміни психічної сфери (підвищена дратівливість, сплутаність свідомості, збудливість, яка переходить у марення і кому). Після лікування ІМАО застосування Залоксу можна починати не раніше як за 14 днів після припинення застосування ІМАО. І навпаки, застосовувати ІМАО також не можна починати раніше як за 14 днів після закінчення прийому Залоксу.

Препарати, які метаболізуються за участю P₄₅₀ 2D6.

Багато антидепресантів, включаючи сертралін і більшість трициклічних антидепресантів, пригнічують біохімічну активність ізоферменту 2D6 цитохрому P₄₅₀, який бере участь у метаболізмі фармакологічних препаратів, що може призводити до підвищення концентрації цих препаратів у плазмі. До них належать трициклічні антидепресанти і протиаритмічні препарати пропafenон і флекаїнід. При одночасному прийомі препаратів, які метаболізуються за участю 2D6, і сертраліну необхідно зменшити дози препаратів. Після закінчення застосування сертраліну може знадобитися збільшення дози супутнього препарату.

Електрошокова терапія.

Клінічні дослідження з комбінованого застосування електрошокової терапії і сертраліну не проводились.

Алкоголь.

Хоча сертралін не призводить у здорових добровольців до потенціювання ефекту алкоголю відносно когнітивних і психомоторних функцій, їх одночасне застосування при лікуванні хворих з депресивними станами не рекомендується.

Гіпоглікемічні препарати.

При призначенні сертраліну одночасно з інсуліном або пероральними гіпоглікемічними препаратами рекомендується контролювати рівень глікемії.

Дигоксин.

У паралельному контрольованому клінічному дослідженні на здорових добровольцях (10 осіб у кожній групі) застосування сертраліну протягом 17 днів (доза 200 мг на добу в останні 10 днів) не призводило до зміни сумарної концентрації дигоксину в плазмі, за виключенням

Т тах порівняно з вихідним рівнем.

Бета-блокатори.

Сертралін не впливає на бета-адреноблокуючу дію атенололу.

Циметидин.

Одночасне застосування циметидину може пригнічувати метаболізм сертраліну, що може призводити

до зниження кліренсу сертраліну і підвищення частоти розвитку побічних ефектів, пов'язаних з дією цього препарату.

Діазепам.

У клінічно контрольованих умовах, при подвійному, сліпому дослідженні на здорових добровольцях у групі, яка одержувала сертралін (кінцева доза – 200 мг на добу), відмічено статистично вірогідне зниження на 13 % кліренсу діазепаму порівняно з групою, яка одержувала плацебо. Клінічне значення цих даних поки що не відоме.

Варфарин.

При одночасному застосуванні сертраліну з варфарином слід контролювати показник "протромбіновий час». Оскільки сертралін значною мірою зв'язується з білками плазми крові, застосування сертраліну з іншими препаратами, які мають таку ж здатність, може призвести до зміни концентрації препаратів у плазмі та до розвитку побічних ефектів.

Індукція мікросомальних ферментів.

Показано, що сертралін індукує мікросомальні ферменти у гепатоцитах, про що свідчить проведення тесту з антипірином, за результатами якого відмічається зменшення часу його напіввиведення. Така індукція відображає зміни метаболізму печінки.

Фізична і психічна залежність.

Дані, які б свідчили про можливе звикання до препарату і формування залежності, відсутні, проте при призначенні сертраліну необхідно ретельно вивчити анамнез пацієнта з метою виявлення можливих випадків залежності від лікарських препаратів. При виявленні таких пацієнтів необхідний подальший нагляд за ними у процесі лікування.

Умови та термін зберігання.

Зберігати в у сухому місці при температурі 15 – 30 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Термін придатності – 5 років.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка.

Капсули по 25 мг: по 15 капсул у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

Капсули по 50 мг: по 10 капсул у блістері, по 3 блістери у картонній коробці, по 250 капсул у флаконах.

Капсули по 100 мг: по 10 капсул у блістері, по 3 блістери у картонній коробці, по 100 капсул у флаконах.

Виробник. Фармасайнс Інк.

Адреса. 6111 Роялмаунт Авеню, № 100, Монреаль, Квебек, H4P 2T4, Канада.