

cloridrato de sertralina

cloridrato de sertralina

COMPRIMIDOS REVESTIDOS 50 mg

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

Condorine Preconizada pela Resolução nº 140/2003.

1 - IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Forma farmacéutica, via de administração e apresentação:
Comprimidos revestidos 50 mg
Cartucho contendo 30 comprimidos revestidos

VIA ORAL

USO ADULTO

Composição:
Cada comprimido revestido contém:
cloridrato de sertralina..... 50 mg
(equivalente a 50 mg de sertralina)
Excipientes: q.s.p.....1 comprimido revestido

* lactose monoidratada, celulose microcristalina, povidona, crosscamelose sólido, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, óxido de zinco, hipromelose, dióxido de titânio, triacetina.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. Como este medicamento funciona?

O cloridrato de sertralina age sobre o neurotransmissor serotonina. A serotonina é uma substância que é normalmente encontrada no cérebro. Sabe-se que a insuficiência dessa substância no cérebro pode contribuir para a ocorrência de depressão, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno do pânico, transtorno do estresse pós-traumático, fobia social e síndrome da tensão pré-menstrual e/ou transtorno disfórico pré-menstrual. Pode ajudar a corrigir o desequilíbrio químico da serotonina no cérebro, ajudando a aliviar os sintomas das transtornos mencionados acima.

O início dos efeitos terapêuticos pode ocorrer dentro de 7 dias. O tempo necessário para se observar a melhora clínica proporcionada pode variar e depende das características do paciente e do transtorno mental em tratamento. Assim, por exemplo, a melhora dos pacientes com sintomas de depressão foi observada em períodos entre 1 semana após o início do tratamento; já a melhora dos pacientes com síndrome da ansiedade foi observada em estudos clínicos a partir de 2 a 6 semanas após o início do tratamento.

2. Porque este medicamento foi indicado?

O cloridrato de sertralina é indicado no tratamento de sintomas de depressão, incluindo depressão acompanhada de sintomas de ansiedade, em pacientes com ou sem história de mania. Após uma resposta satisfatória, a continuidade do tratamento com sertralina é eficaz tanto na prevenção de recaídas dos sintomas do episódio inicial de depressão, assim como na recorrência de outros episódios de depressão. É indicado também para o tratamento das seguintes patologias:

- 1) Transtorno obsessivo compulsivo (TOC) – Após a resposta inicial, a sertralina mantém sua eficácia, segurança e tolerabilidade em tratamento a longo prazo, como indicado em estudos clínicos de até 24 meses de duração;
- 2) Transtorno do pânico, acompanhado ou não de agorafobia;
- 3) Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) em pacientes pediátricos;
- 4) Transtorno do estresse pós-traumático (TEPT);
- 5) No tratamento dos sintomas da síndrome da tensão pré-menstrual (STPM) e/ou transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM);
- 6) No tratamento de fobia social (transtorno da ansiedade social) – Após a resposta satisfatória, a continuidade do tratamento com sertralina é eficaz na prevenção de recaídas do episódio inicial de fobia social.

3. Quando não deve usar este medicamento?

CONTRAINDICAÇÕES
Se você tem história de hipersensibilidade a cloridrato de sertralina ou a outros componentes da fórmula, não tome este medicamento.

Se você estiver utilizando medicamentos inibidores da monoamina oxidase (IMAO), são são medicamentos usados para tratar depressão entre outros condições, ou se estiver utilizando zimelidina, não utilize cloridrato de sertralina.

ADVERTÊNCIAS

Inibidores da monoamina oxidase (IMAO): não use cloridrato de sertralina com medicamentos IMAO. Casos de reações graves, algumas fatais, foram relatados em pacientes que estavam recebendo sertralina com um IMAO (selegilina, moclobemida, etc). Se você estiver usando um IMAO, antes de usar cloridrato de sertralina, pare de utilizar o IMAO e espere no mínimo 14 dias para iniciar o tratamento com cloridrato de sertralina. No caso de estar tomando cloridrato de sertralina e pretender usar um IMAO, o procedimento é o mesmo, isto é, pare de usar cloridrato de sertralina e espere no mínimo 14 dias para iniciar o tratamento com IMAO (vide "Contra-indicações").

Outros medicamentos com ação semelhante: não use cloridrato de sertralina juntamente com outros medicamentos que aumentam os efeitos do neurotransmissor serotonina, como é o caso do triptofano, fenfluramina, ou outros fármacos que atuam a serotonina (agonistas). A Associação de cloridrato de sertralina com esses medicamentos deve ser evitada sempre que possível.

Substituição de outros antidepressivos: se você está tomando um outro antidepressivo, não substitua por cloridrato de sertralina sem uma avaliação médica e a redução gradual do outro antidepressivo. A duração do período entre a parada do antidepressivo e o início do tratamento com cloridrato de sertralina ainda não foi estabelecida.

Ativação de mania/hipomania: fique atento, pois apesar de não ser comum, a sertralina, como outros antidepressivos, pode ativar um estado de mania/hipomania (estado de excitação excessiva que se segue, muitas vezes, a um período de depressão).

Convulsões: se você ou sua família possuir história de convulsão, ou ainda, se você tem epilepsia, evite tomar cloridrato de sertralina. Se durante o tratamento com cloridrato de sertralina, você desenvolver convulsão, pare de utilizá-la.

Suicídio: enquanto você estiver usando cloridrato de sertralina, seu médico supervisionará seu tratamento principalmente no período inicial, uma vez que o tratamento de depressão pode reduzir a doses ou a frequência do uso de cloridrato de sertralina. Assim como em depressão, as mesmas preocupações observadas durante o tratamento da depressão devem ser observadas se você estiver em tratamento de transtorno obsessivo compulsivo, transtorno do pânico, transtorno do estresse pós-traumático ou fobia social.

Uso na insuficiência hepática: se você tem algum problema no fígado, o uso de cloridrato de sertralina deve ser feito com cuidado. Dependendo do problema hepático que você tiver, seu médico poderá reduzir a dose ou a frequência do uso de cloridrato de sertralina.

Uso em crianças: a segurança e a eficácia do uso de sertralina foram estabelecidas para pacientes pediátricos (com idades variando entre 6 e 17 anos) apenas em casos de depressão e transtorno do TOC (vide "Modo de Uso - Uso em Crianças"). Se você estiver em idade fértil, deve usar métodos adequados de contracepção para não engravidar durante o tratamento com cloridrato de sertralina. Não utilize durante a amamentação sem orientação médica. Avise ao seu médico ou cirurgião-dentista se você estiver amamentando ou vai iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas: apesar cloridrato de sertralina não interfere nas habilidades mentais ou físicas necessárias para a realização de tarefas arcaicas como dirigir ou operar máquinas, é prudente que você não desenvolva essas atividades (já que a sertralina é um fármaco psicoativo) até que você se adapte ao uso do medicamento.

"**DURANTE O TRATAMENTO, VOCÊ NÃO DEVE DIRIGIR VEÍCULOS OU OPERAR MÁQUINAS, POIS SUA HABILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.**"

"**NÃO DEVE SER UTILIZADO DURANTE A GRAVIDEZ E A AMAMENTAÇÃO, EXCETO SOB ORIENTAÇÃO MÉDICA. INFORME AO SEU MÉDICO OU DENTISTA SE OCORRER GRAVIDEZ OU INICIAR AMAMENTAÇÃO DURANTE O USO DESTES MEDICAMENTOS.**"

"**ESTE MEDICAMENTO É CONTRA-INDICADO A CRIANÇAS.**"

"**INFORME AO MÉDICO O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.**"

"**INFORME AO SEU MÉDICO SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.**"

"**NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.**"

INTERAÇÕES/ MEDICAMENTOS

Durante o tratamento com cloridrato de sertralina, você não deve utilizar medicamentos IMAO (inibidores da monoamina oxidase), depressores do sistema nervoso central, álcool, outros fármacos com ação semelhante ao cloridrato de sertralina (fármacos serotoninérgicos) e simpatomiméticos.

Se durante o tratamento com cloridrato de sertralina você também estiver utilizando lítio, fenitoina, sumatriptano, varfarina, cimetiđim, diazepam ou tobutamida, esses tratamentos deverão ser devidamente acompanhados e monitorados pelo seu médico. Utilize cloridrato de sertralina apenas via de administração indicada, ou seja, somente pela via oral.

"**SE SEGURANÇA E EFICÁCIA DO USO DE CLORIDRATO DE SERTRALINA FOI ESTABELECIDO PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS (DE 6 A 17 ANOS) APENAS PARA O TRATAMENTO DO TRANSTORNO OBSSIVO COMPULSIVO.**"

"**NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAUDE.**"

4. Como devo usar este medicamento?

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado. Os comprimidos devem ser ingeridos com um pouco de água ou de outro líquido, de acordo com a prescrição médica. Não interrompa abruptamente o tratamento, seu médico saberá o momento de suspender a suspensão. Quando isso ocorrer, a suspensão deverá ser feita gradualmente.

"**SEJA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPETANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.**"

"**NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.**"

"**NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO, ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.**"

5. Quais os males que este medicamento pode causar?

Quando você iniciar tratamento com cloridrato de sertralina, as reações adversas mais comuns que podem ocorrer são: boca seca, aumento do suor (sudorese), tontura, dor de cabeça, febre, náusea, diarreia, fezes amolecidas, distúrbio digestivo (diarreia), náusea, falta de apetite, insônia, sonolência e distúrbio sexual (principalmente atraso na ejaculação).

6. O que fazer se algum usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

Em caso de superdose, procure um médico imediatamente. Qualquer superdose deve ser tratada rigorosamente. Os sintomas de superdose incluem: sonolência, distúrbios gastrintestinais como náusea e vômito, taquicardia (aumento da frequência cardíaca), tontura, agitação e febre. Como pode ocorrer, mas é raro. Mortes devido a superdose de sertralina foram relatadas principalmente em associação a outros medicamentos ou álcool.

Não existem antídotos específicos e a indução de vômito não é recomendada.

"**ONDE E COMO DEVO GUARDAR O MEDICAMENTO?**"

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Os comprimidos de sertralina possuem validade de 36 meses, em caso de vencimento, inutilize o produto. Para sua segurança, mantenha esta embalagem até o término do medicamento.

"**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS**"

III - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. Farmacodinâmica.

Propriedades Farmacodinâmicas
O cloridrato de sertralina é um inibidor potente e seletivo da recaptação da serotonina (5-HT) neuronal in vitro, que resulta na potencialização dos efeitos da 5-HT em animais. Possui efeito muito fraco sobre a recaptação neuronal de dopamina e norepinefrina. Em doses terapêuticas, a sertralina bloqueia a recaptação de serotonina em pláquetas humanas. É desprovida de atividades estimulantes, sedativas ou anticolinérgicas ou de cardiotoxicidade em animais. Em estudos controlados em voluntários saudáveis, cloridrato de sertralina não causou sedação e não interferiu com a atividade psicótica. De acordo com a inibição seletiva de recaptação de 5-HT, a sertralina não aumenta a atividade catecolaminérgica. A sertralina não possui afinidade por receptores muscarínicos (colinérgicos), serotoninérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, histamínicos, GABA- benzodiazepínicos, α_1 -adrenérgicos. A administração crônica de sertralina em animais foi associada a redução adaptativa dos receptores noradrenérgicos centrais, como observado com outros medicamentos antidepressivos e antibióssivos clinicamente eficazes.

Cloridrato de sertralina não demonstrou potencial de abuso. Em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado de avaliação do potencial de abuso comparativo de sertralina e alprazolam e d-antfermina em humanos, a sertralina não produziu efeitos subjetivos

positivos que indicassem potencial de abuso. Ao contrário, indivíduos avaliados com alprazolam e d-antfermina apresentaram efeitos significativamente superiores ao placebo nos índices de farmacodependência, euforia e alprazolam e abuso. Cloridrato de sertralina não produziu efeitos semelhantes ou efeitos associados a d-antfermina e a carfetamina, nem sedação e comprometimento psicossocial associados ao alprazolam. Cloridrato de sertralina não age como um facilitador para a auto-administração de cocaína em macacos resuís treinados. Além disso, cloridrato de sertralina não substituiu a d-antfermina ou pentobarbital como estímulo discriminatório em macacos resuís.

Propriedades Farmacocinéticas

Cloridrato de sertralina demonstra farmacocinética linear: isto é, os níveis plasmáticos são dose-proporcionais em uma variação de dose de 50 a 200 mg. No homem, após a administração oral de doses únicas diárias de 50 a 200 mg por 14 dias, os picos de concentração plasmática (C_{max}) de sertralina ocorrem em torno de 4,5 a 8,4 horas após a dose. O perfil farmacocinético em adolescentes e idosos não é significativamente diferente do observado em adultos entre 18 e 65 anos. A meia-vida média de cloridrato de sertralina para homens e mulheres jovens e idosos varia de 22 a 36 horas. De forma consistente à meia-vida de eliminação terminal, concentrações estáveis (steady state), de aproximadamente o dobro da obtida em dose única, são atingidas 1 semana após a administração de doses únicas diárias.

Aproximadamente 98% do fármaco circulante está ligado às proteínas plasmáticas. Estudos em animais indicam que cloridrato de sertralina possui um grande volume aparente de distribuição. A farmacocinética da sertralina em pacientes pediátricos com TOC se mostrou comparável àquela observada em adultos (embora os pacientes pediátricos metabolizem a sertralina com uma eficiência ligeiramente maior). Entretanto, doses mais baixas podem ser recomendadas a pacientes pediátricos, devido ao seu menor peso corpóreo (especialmente entre 6 e 12 anos). A fim de se evitar níveis plasmáticos muito altos.

O cloridrato de sertralina sofre um extenso metabolismo hepático de primeira passagem. O principal metabolito no plasma, N-desmetil sertralina, é substancialmente menos ativo que o cloridrato de sertralina (cerca de 20 vezes) in vitro e não há evidência de atividade em modelos de depressão in vivo. A meia-vida da N-desmetil sertralina varia de 52 a 104 horas. A sertralina e a N-desmetilsertralina são extensivamente metabolizadas pelo homem, e seus metabólitos resultantes são excretados na urina e fezes em quantidades semelhantes. Somente uma pequena quantidade (<0.2%) de sertralina é excretada na urina sob forma inalterada. O alimento não altera significativamente a biodisponibilidade do cloridrato de sertralina quando administrada na forma de comprimidos revestidos.

Dados de Segurança Pré-Clinicos

Estudos extensivos de avaliação de segurança crônica em animais demonstram que a cloridrato de sertralina é geralmente bem tolerada em doses superiores àsquelas clinicamente eficazes. Cloridrato de sertralina também se apresentou desprovido de efeitos mutagênicos.

2. Resultados de Eficácia:

Depressão (Transtorno Depressivo Maior)

A eficácia do cloridrato de sertralina no tratamento da depressão maior foi estabelecida em 2 estudos clínicos, controlados com placebo, em pacientes adultos ambulatoriais que apresentavam o critério do DSM-III para o transtorno depressivo maior. Um dos estudos incluiu 8 semanas, de doses flexíveis, de 50 a 200 mg/dia. Adose média para os pacientes que completaram o estudo foi de 145 mg/dia. O segundo estudo clínico, de duração de 24 semanas, avaliou doses de cloridrato de sertralina de 50, 100, e 200 mg/dia. De uma forma geral estes estudos clínicos demonstram que cloridrato de sertralina foi superior ao placebo na melhora do escore da escala de Depressão de Hamilton (HAM-D), da escala de Impressão Clínica Global de Severidade da doença (CG-S) e da escala de Impressão Clínica de Melhor Estado de Saúde (CG-ME). O primeiro estudo clínico não foi prontamente interpretável no que se refere à relação dose-resposta para a demonstração da eficácia do tratamento. Um terceiro estudo clínico envolveu pacientes ambulatoriais com depressão, que haviam apresentado melhor resposta ao cloridrato de sertralina, de forma aberta, na dose de 50 mg/dia. Os pacientes com TOC e 25 (n=25) foram randomizados para continuar o tratamento com cloridrato de sertralina na dose de 50 a 200 mg/dia ou placebo por um período de observação duplo-cego de 44 semanas. Menor número, estatisticamente significativo, de recaídas foi observado no grupo de pacientes que receberam cloridrato de sertralina comparado ao grupo placebo. Adose média para os pacientes que completaram o estudo clínico foi de 70 mg/dia. As análises para diferenciação de efeitos com relação ao gênero não sugeriram nenhuma diferença entre os resultados de eficácia entre o grupo de homens e o de mulheres.

Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC)

A eficácia do cloridrato de sertralina no tratamento do TOC foi demonstrada em 3 estudos clínicos multicêntricos, controlados com placebo, realizados com pacientes ambulatoriais. Os pacientes em todos os estudos clínicos apresentavam TOC de intensidade moderada a forte (segundo os critérios do DSM-III-R) com escores de YBOCS, na linha de base, em média de 22,6 a 24,5, quando avaliados pela escala de sintomas obsessivo-compulsivos de Yale-Brown (YBOCS). O primeiro estudo teve duração de 8 semanas com doses flexíveis de cloridrato de sertralina (50 a 200 mg/dia). Adose média para os pacientes que completaram o estudo clínico foi de 186 mg/dia. Os pacientes que foram tratados com cloridrato de sertralina apresentaram uma redução da aproximadamente 4 pontos no escore total da escala YBOCS, o que foi significativamente maior do que a redução de 2 pontos observada no grupo de placebo. O segundo estudo clínico, realizado com doses fixas, de 12 semanas de duração, utilizou cloridrato de sertralina na dose de 50, 100, e 200 mg/dia. Os pacientes que completaram o estudo clínico de 50 a 200 mg/dia apresentaram no desfecho no período de aproximadamente 6 pontos no escore da escala YBOCS, o que foi significativamente maior do que a redução de 3 pontos de redução obtida pelo grupo de pacientes tratados com placebo. O terceiro estudo clínico, de 12 semanas de tratamento, de doses flexíveis, com dose variando entre 50 a 200 mg/dia e com dose média de 185 mg/dia, demonstrou que cloridrato de sertralina foi capaz de reduzir em aproximadamente 7 pontos o escore médio da escala YBOCS, o que foi significativamente maior do que a redução média de aproximadamente 4 pontos, obtido pelo grupo de pacientes tratados com placebo.

As análises para diferenciação de efeitos com relação ao gênero não sugeriram nenhuma diferença entre os resultados de eficácia entre o grupo de homens e o de mulheres.

A eficácia do cloridrato de sertralina para o tratamento do TOC também foi demonstrada em pacientes ambulatoriais pediátricos, por meio de um estudo clínico duplo-cego e de grupos paralelos (realizado com crianças e adolescentes) que avaliaram o tratamento com cloridrato de sertralina em uma dose de idade entre 6 e 17 anos). Os pacientes que receberam cloridrato de sertralina neste estudo clínico iniciaram o tratamento em uma dose de 25 mg/dia (crianças de 6 a 12 anos de idade) ou 50 mg/dia (adolescentes, com idade entre 13 e 17 anos), e a seguir foram titulados nas 4 doses flexíveis de 25, 50, 100 e 200 mg/dia, com conformes à prescrição médica. Os pacientes que completaram o estudo clínico em 178 mg/dia. Adose foi administrada uma vez ao dia, de manhã ou à tarde. Os pacientes neste estudo não apresentaram melhor resposta ao cloridrato de sertralina, com escores médios na linha de base de 21,4 para o YBOCS (escala de sintomas obsessivo-compulsivos) ou 46,7 para o YBOCS (escala de sintomas obsessivo-compulsivos de maior do que os 3 pontos de redução obtidos no grupo tratado com placebo).

As análises para diferenciação de efeitos com relação ao gênero não sugeriram nenhuma diferença entre os resultados de eficácia entre o grupo de homens e o de mulheres.

O primeiro estudo clínico, de longo prazo, com pacientes com TOC (DSM-III-R) que haviam apresentado resposta ao tratamento em um estudo clínico prévio de 52 semanas, de desenho mono-cego com cloridrato de sertralina na dose de 50 a 200 mg/dia (n=224), foram randomizados para a continuidade de tratamento com cloridrato de sertralina ou placebo por até 28 semanas de observação para a avaliação da eficácia do longo prazo, com placebo ou seja insuficiente. A resposta durante a fase mono-cego a uma dose flexível de aproximadamente 6 pontos no escore da escala YBOCS aumentado de 5 pontos, na linha de base a 1 (multo melhor) ou 2 (multo melhor) em relação à fase mono-cego foi definida pelos seguintes critérios (encontradas em 3 visitas consecutivas, na visita 1, 2 e 3, para a condição 3): (1) escore da escala YBOCS aumentado de 5 pontos, para um mínimo de 20, no início de base; (2) IC-G-M aumentado de 1 ponto; (3) número de ataques de pânico em pacientes similares a aqueles do primeiro e segundo estudos clínicos. Citados acima, enquanto alternativo. Resposta clínica insuficiente indicava uma piora das condições do paciente que resultavam na descontinuação do estudo, o que ocorreu pelo investimento investigativo. O tratamento com cloridrato de sertralina de forma contínua apresentou melhor resposta a sertralina significativamente menor de descontinuação devido à reação ou resposta clínica insuficiente, durante as 28 semanas subsequentes, quando comparados com o grupo placebo.

As análises para diferenciação de efeitos com relação ao gênero não sugeriram nenhuma diferença entre os resultados de eficácia entre o grupo de homens e o de mulheres.

Transtorno de Pânico

A eficácia do cloridrato de sertralina no tratamento do transtorno de pânico foi demonstrada em 3 estudos clínicos duplo-cegos, controlados com placebo, em pacientes adultos, com diagnóstico primário de transtorno de pânico (DSM-III-R), com ou sem agorafobia. O primeiro e o segundo estudo clínico apresentaram tratamentos de dose flexível, com a duração de 10 semanas. Cloridrato de sertralina foi iniciado na dose de 25 mg/dia e aumentado para doses flexíveis de 50 a 200 mg/dia. Os pacientes que completaram o estudo clínico de 50 a 200 mg/dia, conforme a tolerabilidade e resposta clínica. Adose média de cloridrato de sertralina para os pacientes que completaram o estudo clínico, para o primeiro e o segundo estudo, para o primeiro e o segundo estudo. Nestes estudos, cloridrato de sertralina demonstrou ser significativamente melhor do que o placebo no tratamento dos sintomas do transtorno de pânico para reduzir a frequência dos ataques de pânico e melhorar os escores da escala ICG-S e da escala de ICG-M. A diferença entre cloridrato de sertralina e placebo na melhoria dos ataques de pânico em relação à linha de base foi de aproximadamente 2 ataques de pânico por semana em ambos os estudos.

Em um terceiro estudo clínico, de dose fixa, de 12 semanas, com cloridrato de sertralina nas doses de 50, 100, e 200 mg/dia também foi realizada em ambos os estudos. Os pacientes que foram tratados com cloridrato de sertralina apresentaram uma maior e significativa redução nos ataques de pânico, em relação ao grupo placebo. Este resultado não foi prontamente interpretável no que se refere a relação dose-resposta para a demonstração da eficácia do medicamento.

As análises para diferenciação de efeitos com relação ao gênero não sugeriram nenhuma diferença entre os resultados de eficácia entre o grupo de homens e o de mulheres, bem como para a idade e a raça. Em um estudo clínico de longo prazo, pacientes com transtorno de pânico (pelo DSM-III-R) e que tinham apresentado resposta ao tratamento durante um estudo clínico aberto de 52 semanas com cloridrato de sertralina em doses de 50 a 200 mg/dia (n=153), foram randomizados para continuar o tratamento com cloridrato de sertralina ou placebo por mais 28 semanas de observação para a avaliação de descontinuação por recaída ou falta de resposta clínica adequada ao tratamento. A resposta durante a fase aberta foi semelhante para os dois grupos de tratamento (2 multo melhorado) ou 2 (melhorado). As análises para diferenciação de efeitos com relação ao gênero não sugeriram nenhuma diferença entre os resultados de eficácia entre o grupo de homens e o de mulheres. Recadas durante o tratamento na fase duplo-cego foi definida pelas seguintes condições encontradas em 3 visitas consecutivas: (1) IC-G-M maior ou igual a 3; (2) escore de pânico no critério do DSM-III-R para o transtorno de pânico; (3) número de ataques de pânico maior do que o presente na linha de base do estudo. A resposta clínica insuficiente indicava uma piora da condição clínica do paciente que resultou na descontinuação do estudo, como avaliado pelo investigador. Os pacientes que receberam cloridrato de sertralina apresentaram uma taxa significativamente menor de descontinuação devido à reação ou resposta clínica insuficiente do que os pacientes do grupo placebo durante as 28 semanas de avaliação do estudo.

As análises para diferenciação de efeitos com relação ao gênero não sugeriram nenhuma diferença entre os resultados de eficácia entre o grupo de homens e o de mulheres.

Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT)

A eficácia do cloridrato de sertralina no tratamento do TEPT foi estabelecida em dois estudos clínicos multicêntricos, controlados com placebo, com pacientes adultos ambulatoriais que apresentavam manifestações deste transtorno segundo o DSM-III-R. Adose média do TEPT para estes pacientes foi de 12 anos (para a combinação de ambos os estudos) e 44% dos pacientes (169 dos 385 pacientes tratados) apresentavam transtorno depressivo secundário.

O primeiro e o segundo estudo clínico tiveram a duração de 12 semanas, com a utilização de cloridrato de sertralina, em doses flexíveis. Cloridrato de sertralina foi iniciado na dose de 25 mg/dia para a primeira semana e, a partir da segunda semana, os pacientes receberam doses entre 50 a 200 mg/dia com base na eficácia clínica e tolerabilidade apresentadas. Adose média de cloridrato de sertralina para os pacientes que completaram o estudo clínico foi de 146 mg/dia e 151 mg/dia, para o primeiro e segundo estudo, respectivamente. O desfecho do estudo foi avaliado pela "parte da escala de TEPT administrado pelo clínico (CAPS), que é um instrumento que mede os três complexos de sintomas do TEPT: hiperexcitabilidade/insomnio, comportamento evitativo/intorpecimento e hipervigilância e também pela escala de impacto do evento, ranqueado pelo paciente (IEE), que mede os sintomas de pensamentos intrusivos e comportamento evitativo. Cloridrato de sertralina mostrou ser significativamente mais eficaz do que placebo na mudança da CAPS, IES e escala de ICG-S e na escala de melhora global. Em dois estudos clínicos adicionais controlados com placebo sobre o TEPT, a diferença na resposta do tratamento entre os pacientes recebendo cloridrato de sertralina versus placebo não foi estatisticamente significativa. Um dos estudos incluiu 8 semanas, de doses flexíveis, de 50 a 200 mg/dia. Os pacientes que completaram o estudo clínico apresentaram melhor resposta ao cloridrato de sertralina, com escores de CAPS, IES e ECG em mulheres independentemente do diagnóstico de transtorno depressivo na linha de base (co-morbidade) mais, essencialmente, nenhum efeito no número relativamente menor de homens nestes estudos. O significado clínico desta aparente diferença com o gênero maior não está conhecido. Em um estudo clínico de longo prazo, os pacientes com TEPT (DSM-III-R) que responderam a um tratamento aberto de 24 semanas com cloridrato de sertralina na dose de 50-200 mg/dia (n=86) foram randomizados para continuar o tratamento com cloridrato de sertralina ou placebo por mais 28 semanas de observação para a observação de recaídas. A resposta clínica durante a fase aberta foi definida com uma IC-G-M de 1 (multo melhor) ou 2 (multo) e uma diminuição na escore da CAPS de 30% ou mais comparado com a linha de base. A recaída durante a fase duplo-cego foi definida como as seguintes condições encontradas em duas visitas consecutivas: (1) IC-G-M maior ou igual a 3; (2) escore da CAPS aumentado de 20% ou por aumentado de 15 pontos em relação à linha de base e (3) piora da condição do paciente, segundo a avaliação do investigador. Os pacientes que receberam cloridrato de sertralina apresentaram taxas de recaídas significativamente mais baixas nas 28 semanas subsequentes de tratamento do que aqueles pacientes tratados com placebo. Este padrão foi observado em homens e mulheres.

Tensão Pré-Menstrual - Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM)

A eficácia do cloridrato de sertralina para o tratamento do TDPM foi estabelecida em dois estudos clínicos duplo-cegos, controlados com placebo e de doses flexíveis, que foram conduzidos ao longo de 3 ciclos menstruais. Os pacientes do primeiro estudo apresentavam fobias sociais moderadas a graves, com escores de escala de sintomas de ansiedade social (SIAS) de 25 a 36 e os pacientes do segundo estudo apresentavam diagnóstico de TDPM (DSM-IV). O primeiro estudo utilizou doses diárias ao longo da pesquisa. Já o segundo estudo clínico utilizou a dose diária de cloridrato de sertralina em fase lútea, duas semanas antes do início dos sintomas pré-menstruais. Ambas as pesquisas foram realizadas em pacientes com diagnóstico de TDPM em pelo menos dois estudos. Assim como em outros estudos, a eficácia de sertralina em combinação com contraceptivos orais para o tratamento do TDPM, de descontinuação. A eficácia do tratamento foi avaliada por meio do diário de registros de intensidade dos problemas (DRSP), um instrumento preenchido pelo paciente que espelha o critério diagnóstico do TDPM como definido no DSM-IV. Inclui a escala de avaliação da frequência do humor, sintomas físicos e outros. Outras medidas de eficácia incluem a escala de depressão de Hamilton (HAM-17) e a escala de IC-S e a escala de IC-M.

No primeiro estudo, que envolveu 251 pacientes randomizadas, cloridrato de sertralina foi iniciado na dose de 50 mg/dia e administrado diariamente ao longo do ciclo menstrual. Nos ciclos subsequentes, houve ajuste de dose para o intervalo de 50-150 mg/dia com base na resposta clínica e tolerabilidade da paciente. A dose média foi de 74 mg/dia em relação a 110 mg/dia. Cloridrato de sertralina administrado diariamente ao longo do ciclo menstrual foi significativamente mais eficaz do que o placebo na mudança do escore dos distúrbios da DRSP total, HAM-D-17 total e do ICG-S e ICG-M, em relação à linha de base. No segundo estudo que envolveu 281 pacientes randomizadas, o tratamento com cloridrato de sertralina foi iniciado com 50 mg/dia na fase lútea tardia (últimas 2 semanas) de cada ciclo menstrual, sendo descontinuado com o início da menstruação. Nos ciclos subsequentes, as pacientes foram tratadas com 50-100 mg/dia de cloridrato de sertralina durante a fase lútea de cada ciclo, dependendo da resposta clínica e tolerabilidade apresentada. Os pacientes que foram titulados para 100 mg/dia receberam 50 mg/dia por 3 dias iniciais do ciclo, sendo posteriormente aumentada a dose para 100 mg/dia para o restante do ciclo. A dose média para as pacientes que completaram o estudo foi de 74 mg/dia. Cloridrato de sertralina administrado na fase lútea do ciclo menstrual foi significativamente mais eficaz do que o placebo para a mudança dos parâmetros: escore da DRSP total, ICG-S e ICG-M no desfecho, em relação à linha de base. Havia informação insuficiente para determinar o efeito da raça ou idade sobre a eficácia nestes estudos.

Transtorno de Ansiedade Social (Fobia Social)
A eficácia de cloridrato de sertralina no tratamento da fobia social (transtorno de ansiedade social) foi estabelecida em dois estudos clínicos multicêntricos, controlados com placebo, em pacientes ambulatoriais com diagnóstico de fobia social (transtorno de ansiedade social, segundo o DSM-IV).

O primeiro estudo multicêntrico, de dose flexível, controlado com placebo e de 12 semanas de duração, comparou cloridrato de sertralina, na dose de 50 a 200 mg/dia, ao placebo. O tratamento foi iniciado com 25 mg/dia de cloridrato de sertralina na primeira semana. Os parâmetros de eficácia foram avaliados por meio de: (a) Escala de Ansiedade Social de Liebowitz (LSAS) e pela proporção de pacientes que responderam ao tratamento definido por LSAS menor ou igual a 2 (1 = muito melhor ou 2 = melhor). O cloridrato de sertralina foi significativamente mais eficaz, do ponto de vista estatístico, do que o placebo, a partir da análise dos resultados do escore da LSAS no desfecho, em comparação à linha de base, e dos resultados da porcentagem de pacientes que responderam ao tratamento. O segundo estudo multicêntrico, de 20 semanas, de doses flexíveis, comparou cloridrato de sertralina na dose de 50 a 200 mg/dia ao placebo. As avaliações de eficácia deste estudo incluíam: (a) Escala de Fobia Social de Duke (BSFS), (b) Subescala de Medo do questionário Medo de Fobia Social (FO-SPS) e (c) porcentagem de pacientes que responderam ao tratamento definido como LSAS menor ou igual a 2. O cloridrato de sertralina foi significativamente mais eficaz, do ponto de vista estatístico, que o placebo, a partir da análise do escore total da BSFS e também do escore total da FO-SPS, obtidos no desfecho e quando comparados com a linha de base. Além disso, mais pacientes tratados com cloridrato de sertralina apresentaram resposta ao tratamento, (ICG-M = 1 ou 2). A análise de subgrupos não sofreu diferenças no tratamento com relação ao gênero e não havia informação suficiente para determinar o efeito da raça sobre as medidas de eficácia.

Nos estudos clínicos de longo prazo, pacientes com fobia social que haviam respondido ao tratamento com cloridrato de sertralina (ICG-M de 1 ou 2) durante um estudo de 20 semanas de duração, na dose de 50 a 200 mg/dia, foram randomizados para continuar o tratamento com cloridrato de sertralina ou placebo, por até 24 semanas, para avaliação da duração da resposta. O estudo foi definido como um aumento de mais de 2 pontos no escore de ICG-S, quando comparado à linha de base ou descontinuação devido à falta de eficácia. Os pacientes tratados com cloridrato de sertralina apresentaram um número estatisticamente menor de recaídas do que os pacientes que continuaram com o placebo. Entretanto, períodos menores de uso frequente de medicamentos, especialmente em TOC.

3. Indicações:
O cloridrato de sertralina é indicado no tratamento de sintomas de depressão, incluindo depressão acompanhada de sintomas de ansiedade, em pacientes adultos. É indicado também para o tratamento de sintomas de depressão, incluindo depressão acompanhada de sintomas de ansiedade, em pacientes pediátricos. A eficácia de cloridrato de sertralina é demonstrada para o tratamento de depressão, assim como na recorrência de outros episódios depressivos. É indicado também para o tratamento dos seguintes distúrbios:
1) Transtorno obsessivo compulsivo (TOC) – Após a resposta clínica, o cloridrato de sertralina mantém sua eficácia, segurança e tolerabilidade em tratamento a longo prazo, como indicam estudos clínicos de até 2 anos de duração.;
2) Transtorno do pânico, controlado com cloridrato de sertralina, antes de iniciar o tratamento com um medicamento para o pânico.
3) Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) em pacientes pediátricos;
4) Transtorno do estresse pós-traumático (TEPT).
5) No tratamento dos sintomas pré-menstrual (STPM) e/ou transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM);
6) No tratamento de fobia social (transtorno da ansiedade social) – Após a resposta satisfatória, a continuidade do tratamento com cloridrato de sertralina é eficaz na prevenção de recaídas do episódio inicial da fobia social.

4. Contra-indicações:
É contra-indicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes.
5. Posologia:
Deve ser administrado em dose única diária, pela manhã ou à noite. cloridrato de sertralina comprimidos revestidos pode ser administrado com ou sem alimentos.
Tratamento inicial.
- Depressão e TOC: o tratamento com cloridrato de sertralina deve ser feito com uma dose de 50mg/dia.
Tratamento do pânico e/ou TOC, nestes casos, deve ser iniciado com uma dose de 25mg/dia, aumentando para 50mg/dia após uma semana. Este regime de dosagem demonstrou reduzir a frequência de efeitos colaterais emergentes no início da terapia com sertralina.
- Síndrome da tensão pré-menstrual (STPM) e transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM): o tratamento deve ser iniciado com 50mg/dia, podendo-se adotar o tratamento contínuo (durante o ciclo menstrual) ou apenas durante a fase lútea do ciclo, de acordo com orientação médica.
- Titulação: Depressão, TOC, transtorno do pânico, transtorno do estresse pós-traumático e fobia social: Os pacientes que não responderam à dose de 50mg podem ser beneficiados com um aumento da dose. As alterações nas doses devem ser realizadas com um intervalo mínimo de 1 semana, até a dose máxima recomendada de 200mg/dia. O tratamento de pacientes pediátricos com idades variando entre 6 e 17 anos deve começar com 25mg/dia e aumentar para 50mg/dia após uma semana. No caso de ausência de resposta clínica, a dose pode ser aumentada para 100mg/dia. A dose máxima recomendada para crianças e adolescentes é de 150 mg/dia.
- Síndrome da tensão pré-menstrual (STPM) e transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM): Uma vez que a relação entre dose e efeito ainda não foi estabelecida para o tratamento dos sintomas da síndrome da tensão pré-menstrual e do transtorno disfórico pré-menstrual, as pacientes que participaram dos estudos clínicos foram tratadas com doses de 50mg-150 mg/dia, com aumento de dose a cada novo ciclo menstrual. As pacientes que não estiverem obtendo resultados com dose de 50mg/dia podem ser beneficiadas com aumentos de dose (incrementos de 50mg) até um máximo de 200mg/dia. O tratamento administrado somente durante a fase lútea do ciclo menstrual, ou até um máximo de 100mg/dia quando administrado somente durante a fase lútea do ciclo. Se a dose de 100mg/dia for estabelecida para a fase lútea, titulações equivalentes a 50mg/dia, por três dias, devem ser utilizadas no início do tratamento de cada fase lútea do ciclo.
- Manutenção: A dose de cloridrato de sertralina durante a terapia de manutenção prolongada deverá ser mantida com menor dose eficaz, com subsequentes ajustes de dose, cuja avaliação deve ser feita com base no benefício clínico.
- Uso em crianças: Tratamento do TOC: A segurança e a eficácia do uso do cloridrato de sertralina foi estabelecida para pacientes pediátricos (com idades variando entre 6 e 17 anos) apenas para o tratamento do TOC. A administração de cloridrato de sertralina em pacientes pediátricos com idades variando entre 6 e 12 anos, deve começar com 25mg/dia e aumentar para 50mg/dia após uma semana. No caso de ausência de resposta clínica, a dose pode ser aumentada para 100mg/dia. A dose máxima recomendada para crianças e adolescentes é de 150 mg/dia.
- Titulação em crianças e adolescentes: Uma vez que meia-vida de eliminação da cloridrato de sertralina é de aproximadamente 24 horas, as mudanças de dosagem não devem ocorrer em intervalos menores que uma semana.
- Uso na insuficiência hepática: O uso do cloridrato de sertralina em pacientes com doença hepática deve ser feito com cuidado. Uma dose menor ou menos frequente deve ser considerada para pacientes com insuficiência hepática.

6. Precauções e Advertências:
Uso durante a gravidez e lactação:
Estudos de reprodução foram realizados em ratos e coelhos com doses de até aproximadamente 20 a 10 vezes a dose máxima diária em humanos (mg/kg), respectivamente. Não foi observada qualquer evidência de qualquer nível de dose. Contudo, nas doses correspondentes a aproximadamente 2,5 a 10 vezes a dose máxima diária em humanos (mg/kg), a sertralina foi associada com retardar no processo de ossificação dos fetos, provavelmente secundários aos efeitos maternos. Houve diminuição da sobrevivência neonatal após a administração materna de sertralina em doses aproximadamente 5 vezes superior à dose máxima indicada para humanos (mg/kg). Efeitos similares na sobrevivência neonatal foram também observados com outros fármacos antidepressivos. O significado clínico destes efeitos é desconhecido. Não há estudos prévios em humanos. Uma vez que a maioria dos recém-nascidos não sobreviveu, a reprodução em animais nem sempre prevê a resposta humana, sertralina deverá ser utilizada durante a gravidez somente quando os benefícios superarem os riscos potenciais. Mulheres em idade fértil devem evitar métodos adequados de contracepção quando em tratamento com sertralina. Apesar dos limites a respeito dos níveis de sertralina no leite materno estão disponíveis. Estudos isolados em número muito pequeno de lactantes e seus recém-nascidos indicam níveis de Sertralina desprezíveis ou indetectáveis no soro da criança recém-nascida, embora o leite materno possa conter níveis de sertralina detectáveis. O uso em lactantes não é recomendado a menos que, na avaliação do médico, os benefícios superem os riscos. Se a sertralina for administrada durante a gravidez ou lactação, o médico responsável deve ser informado que antímidas, incluindo aquelas compatíveis com as reações de abstinência, foram relatadas em alguns recém-nascidos, cujas mães estavam tomando sertralina, assim como epilepsia atípica.
Interações do Monossomo Oxidase (MAO)
Casos de reações graves, algumas vezes fatais, foram relatados em pacientes que estavam recebendo sertralina em associação a um inibidor da monossomo oxidase (MAO), incluindo a fenelazina. Alguns casos apresentaram sintomas de hipertensão, rigidez, espasmo cólico, instabilidade laboral com possibilidade de rápidas flutuações dos sinais vitais, alterações mentais que incluíam confusão, incontinência urinária e agitação extrema progredindo para delírio e coma. Portanto, sertralina não deve ser usada em combinação com um MAO ou dentro de 14 dias após a descontinuação do tratamento com MAO. Da mesma maneira, um intervalo de no mínimo 14 dias deverá ser respeitado após a descontinuação do tratamento com cloridrato de sertralina, antes de iniciar um tratamento com um MAO (vide "Contra-indicações").

Outros Fármacos Serotonérgicos
A co-administração de cloridrato de sertralina com outros fármacos que aumentam os efeitos da neurotransmissão serotonérgica, como o triptano, fenfluramina, ou agonistas 5-HT, deve ser realizada com cuidado e ser evitada sempre que possível devido ao potencial de interação farmacodinâmica.
Substituição de Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (IRS), Antidepressivos ou Antioesivos por Sertralina
Existe um número limitado de experiências controladas com relação ao momento ideal para substituir a terapia com IRS, antidepressivos ou antioesivos por Sertralina. É necessário cuidado e avaliação médica prudente ao realizar a mudança, particularmente de agentes de ação prolongada, como a fluoxetina. A duração do período de washout necessário para a substituição de um IRS por outro ainda não foi estabelecida.

Ativação de Mania/Hipomania
Em estudos iniciais pré-comercialização, hipomania ou mania ocorreram em aproximadamente 0,4% dos pacientes tratados com sertralina. A ativação de mania/hipomania também tem sido relatada numa pequena proporção de pacientes com transtorno afetivo maior tratados com outros antidepressivos e antioesivos disponíveis.

Convulsões
A ocorrência de convulsões é um risco potencial com o uso de medicamentos antidepressivos. Foram observadas convulsões em aproximadamente 0,08% dos pacientes tratados com sertralina no programa de desenvolvimento para depressão. Nenhum caso de convulsão foi relatado por pacientes tratados com cloridrato de sertralina no programa de desenvolvimento para o distúrbio do pânico. Durante o programa de desenvolvimento para TOC, 4 pacientes de um total de aproximadamente 1.800 pacientes expostos a sertralina apresentaram convulsões (aproximadamente 0,2%). Três desses pacientes eram adolescentes, 2 com transtornos convulsivos e 1 com histórico familiar de transtorno convulsivo, nenhum desses pacientes estava recebendo medicamento anticonvulsante. Em todos estes casos, a relação com o tratamento com cloridrato de sertralina foi incerta. Uma vez que a sertralina não foi avaliada em pacientes com transtornos convulsivos, seu uso deve ser evitado em pacientes com epilepsia instável. Pacientes com epilepsia controlada devem ser cuidadosamente monitorados. A sertralina deve ser descontinuada em qualquer paciente que desenvolva convulsões.

Suicídio
Uma vez que a possibilidade de uma tentativa de suicídio é inerente à depressão e pode persistir até que uma remissão significativa ocorra, os pacientes devem ser cuidadosamente supervisionados durante o período inicial da terapia. Devido à co-morbidade estabelecida entre TOC e depressão, transtorno do pânico e depressão, TEPT e depressão e fobia social e depressão, as mesmas precauções observadas durante o tratamento de pacientes com depressão devem ser observadas durante o tratamento de pacientes com TOC, transtorno do pânico, TOC ou fobia social.

Uso na Insuficiência Hepática
A sertralina é extensamente metabolizada pelo fígado. Um estudo farmacocinético de dose múltipla em indivíduos com cirrose estável de grau leve, demonstrou que a meia-vida e o tempo de eliminação de sertralina e de suas metabólitos foram semelhantes à comparação a indivíduos saudáveis. Não foram observadas diferenças significativas na ligação às proteínas plasmáticas entre os dois grupos. O uso de cloridrato de sertralina em pacientes com doença hepática deve ser feito com cuidado. Uma dose menor ou menos frequente deve ser considerada para pacientes com insuficiência hepática.

Uso na Insuficiência Renal
A sertralina é extensamente metabolizada. A excreção do fármaco inalterado na urina é uma via de eliminação pouco significativa. Em estudos de pacientes com insuficiência renal de grau leve a moderado (clearance de creatinina de 30 a 60 mL/min) ou insuficiência renal de grau moderado a grave (clearance de creatinina de 10 a 29 mL/min), os parâmetros farmacocinéticos de dose múltipla (AUC 0-24 ou C_{max}) não foram significativamente diferentes quando comparados aos controles. As meas-vidas foram similares e não houve diferenças na ligação às proteínas plasmáticas em todos os grupos estudados. Este estudo indica que, de acordo com a baixa excreção renal da sertralina, as doses de sertralina não precisam ser ajustadas com base no grau de insuficiência renal.

Uso em Crianças

A segurança e a eficácia do uso da sertralina foram estabelecidas para pacientes pediátricos (com idades variando entre 6 e 17 anos) apenas para o tratamento do TOC (vide "Posologia – Uso em Crianças").

Uso em Idosos
Não há recomendações específicas para essa faixa etária. Deste modo, a mesma dosagem indicada para pacientes mais jovens pode ser utilizada em pacientes idosos.

Efeitos naabilidade de Dirigir e Operar Máquinas
Estudos clínicos das farmacologias demonstraram que cloridrato de Sertralina não produz efeito na atividade psicомotora. Entretanto, uma vez que medicamentos psicoativos podem interferir nas habilidades mentais ou físicas necessárias para a realização de tarefas potencialmente arriscadas como dirigir e operar máquinas, o paciente deve ser advertido adequadamente. Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

7. Interações Medicamentosas
IMAO: vide "Advertências" e "Contra-indicações".
Pimozida: foi demonstrado aumento dos níveis de pimozida em um estudo de uma dose única de pimozida (2 mg) co-administrada com cloridrato de sertralina. Estes aumentos nos níveis de pimozida não foram associados a qualquer alteração no eletrocardiograma. Uma vez que o mecanismo dessa interação ainda não é conhecido e devido ao índice terapêutico estreito da pimozida, a administração concomitante destes fármacos é contra-indicada.

Depressores do SNC e álcool: a administração concomitante com 200 mg diários de cloridrato de sertralina não potencializa os efeitos do álcool, carbamazepina, haloperidol ou fenitoina nas atividades psicомotora e cognitivas em indivíduos saudáveis. Entretanto, o uso concomitante de cloridrato de sertralina e álcool não é recomendado.

Lítio: em estudos placebo-controlados realizados em voluntários saudáveis, a co-administração de cloridrato de sertralina e lítio não alterou significativamente a farmacocinética do lítio; porém, em relação ao lítio, resultou em um aumento no tremor, indicando um possível efeito farmacodinâmico importante do metabolismo da fenitoina. Entretanto, após o início do tratamento com cloridrato de sertralina, e outros medicamentos, como o lítio, que podem atuar por mecanismos serotonérgicos, devem ser adequadamente monitorados.

Fenitoina: em um estudo placebo-controlado com voluntários saudáveis, a administração crônica de cloridrato de sertralina 200 mg/dia não produziu alterações significativas em alguns parâmetros farmacocinéticos. A co-administração com a fenitoina causou um desfecho clínico é recomendado que as concentrações plasmáticas de fenitoina sejam monitoradas às suas doses ajustadas adequadamente. Além disso, a co-administração com fenitoina pode causar redução nos níveis plasmáticos de cloridrato de sertralina.

Sumaripilano: no período pós-comercialização, foram relatados raros casos de pacientes apresentando fraqueza, hiper-reflexia, intolerância do cortisol, endômetro medido pelo CYP 3A4 nem o metabolismo da carbamazepina ou da terfenadina. Além disso, a administração concomitante com cloridrato de sertralina e sumatriptano foi clinicamente justificada, recomendando-se que os pacientes sejam monitorados de forma cuidadosa. – Outros fármacos serotonérgicos –
Outros fármacos serotonérgicos: vide "Advertências".

Fármacos que se ligam às proteínas plasmáticas uma vez que o cloridrato de sertralina liga-se às proteínas plasmáticas, o potencial da mesma em interagir com outros fármacos que se ligam às proteínas plasmáticas deve ser levado em consideração. Entretanto, em 3 estudos formais de interação com diazepam, lórbupramida e varfarina respectivamente, o cloridrato de sertralina não apresentou efeitos significativos na ligação do substrato às proteínas (vide também os itens "varfarina" e "Interações com outros fármacos").
Varfarina: a co-administração de 200 mg diários de cloridrato de sertralina com varfarina resultou em um aumento pequeno, mas estatisticamente significativo, no tempo de protrombina; a significância clínica deste fato é desconhecida. Sendo assim, o tempo de protrombina deve ser cuidadosamente monitorado quando a terapia com cloridrato de sertralina for iniciada ou interrompida.

Interações com outros fármacos: estudos formais de interação medicamentosas foram realizados com cloridrato de sertralina. A administração de 200 mg diários de cloridrato de sertralina com diazepam ou lórbupramida resultou em pequenas alterações estatisticamente insignificantes em alguns parâmetros farmacocinéticos. A co-administração com a fenitoina causou um desfecho clínico significativo no clearance do cloridrato de sertralina. O significado clínico destas alterações é desconhecido. Cloridrato de sertralina não apresentou qualquer efeito sobre a capacidade bloqueadora beta-adrenérgica de alprenolol. Nenhuma interação foi observada na administração de 200 mg diários de sertralina com glibenclamida ou digoxina.

Terapia eletroconvulsiva (TEC): não existem estudos clínicos estabelecendo os riscos ou benefícios do uso combinado de TEC e cloridrato de sertralina.
Fármacos metabolizados pelo citocromo P450 (CYP) 2D6: há uma variabilidade entre os antidepressivos no que se refere ao grau de ligação da atividade da isoenzima CYP 2D6. A aplicação clínica desse achado depende do grau de ligação e da indicação terapêutica do fármaco que será co-administrado. Os substratos da isoenzima CYP 2D6 que apresentam uma indicação terapêutica restrita incluem amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina, C, tais como a propafenona e a flecainida.

Em estudos formais de interação, a administração crônica de 50 mg diários de cloridrato de sertralina demonstrou uma elevação mínima (23%-37%, em média) nos níveis plasmáticos de steady state de despraminina (um marcador da atividade da isoenzima CYP 2D6).
Fármacos metabolizados por outras enzimas do CYP (CYP 3A/34, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 1A2):
CYP 3A/34: estudos de interação *in vivo* demonstraram que a administração crônica de 200 mg diários de sertralina não inibe a β-6-hidroxilação do cortisol, endômetro medido pelo CYP 3A/34 nem o metabolismo da carbamazepina ou da terfenadina. Além disso, a administração crônica de cloridrato de sertralina 50 mg diariamente, não inibe o metabolismo do alprazolam, que é medido pelo CYP 3A/34. Os dados sugerem que o cloridrato de sertralina não seja um inibidor clinicamente relevante do CYP 3A/34.

CYP 2C9: a aparente ausência de efeitos clinicamente significativos da administração crônica de 200 mg diários de cloridrato de sertralina nos concentrações plasmáticas de lórbupramida, fenitoina e varfarina, sugere que o cloridrato de sertralina não seja um inibidor clinicamente relevante do CYP 2C9 (vide os itens "Interações com outros fármacos", "fenitoina" e "varfarina").
CYP 2C19: há aparente ausência de efeitos clinicamente significativos da administração crônica de 200 mg diários de cloridrato de sertralina no tempo de protrombina, indicando um efeito sobre o metabolismo do alprazolam, que é medido pelo CYP 2C19 (vide os itens "Interações com outros fármacos").

CYP 1A2: estudos *in vitro* indicam que o cloridrato de sertralina apresenta pouco ou nenhum potencial de inibir o CYP 1A2.

8. Reações Adversas:
Dados de estudos clínicos: Em estudos com doses múltiplas de cloridrato de sertralina, para depressão, as reações adversas que ocorreram com frequência significativamente maior em relação ao placebo foram:
- Sistema nervoso autônomo: boca seca e aumento de suor;
- Sistema nervoso central e periférico: tontura e tremor.
- Gastrointestinais: Diarreia, náuseas, vômitos, dispnéia e inchaço.
- Fisiológicas: Aumento, inchaço e sonolência.
- Reprodutivas: Distúrbio sexual (principalmente retardado na ejaculação). O perfil de efeito adverso normalmente observado em estudos duplo-cego, placebo-controlados em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno do pânico, transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) e fobia social foi semelhante ao observado em experiências clínicas em pacientes com depressão.

Dados do período pré-comercialização: Relatos espontâneos de eventos adversos em pacientes sendo tratados com cloridrato de sertralina incluem:
- Sistema nervoso central e periférico: Confusão, sonolência, tontura, náusea, vômito, diarréia, hiper, hipertensão, rigidez e inchaço.
- Sistema nervoso autônomo: Midríase e priapismo.
- Gastrointestinais: Distúrbio de função gastrointestinal, náusea, fadiga, febre, rubor, mal-estar, diminuição do peso e aumento do peso.
- Cardiovasculares: Dor torácica, edema periférico, hipertensão, palpitações, edema periorbital, síncope e taquicardia.
- Sistema nervoso central e periférico: Coma, convulsões, dor de cabeça, enxaqueca, distúrbios motoros (incluindo síndrome de Guillain-Barré, paralisia e distúrbios da marcha), contrações musculares involuntárias, paralisia e hipotensão. Também foram relatados sinais e sintomas associados à síndrome de serotoninina em alguns casos associados com o uso concomitante de fármacos serotonérgicos incluindo agitação, confusão, sudorese, diarréia, febre, hipertensão, rigidez e inchaço.
- Endócrinos: Galactorréia, ginecomastia, hiperprolactinemia, hipotireoidismo, síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH).
- Gastrointestinais: Dor abdominal, aumento do apetite, constipação, pancreatite e vômito.

- Audição/visão: Tinnitus.
- Hematológicas: Função plaquetária, distúrbios hemorrágicos (tais como epistaxe, hemorragia gástrica e hematuria), leucopenia, purpura e trombocitopenia.
- Análises laboratoriais: Resultados clínicos laboratoriais anormais.
- Hepatobiliares: Eventos hepáticos graves (incluindo hepatite, icterícia e disfunção hepática) e elevações assintomáticas das transaminases hepáticas (TGO e TGP).
- Metabólicas: Aumento de glicose no sangue, hiponatremia e aumento do colesterol sérico.
- Musculoesqueléticas: Artralgia.
- Psiquiátricas: Agitação, reações agressivas, ansiedade, sintomas de depressão, euforia, alucinações, diminuição da libido feminina e redução do interesse sexual.
- Respiratório: Broncoespasmo.

- Pele: Alopecia, angiodema, reação de fotossensibilidade na pele, prurido, rash (incluindo casos raros graves distúrbios esfoliativos da pele, por exemplo, Síndrome de Steven-Johnson e necrose epidérmica) urticária.
- Urinários: Edema facial, incontinência urinária e retenção urinária.
- Outros: Vômito normal.
- Outros: Foram relatados sintomas seguidos da descontinuação do uso da cloridrato de sertralina, e incluem agitação, ansiedade, tontura, dor de cabeça, náuseas e parestesia.

9. Superdoses:
Conforme evidências disponíveis, cloridrato de sertralina tem ampla margem de segurança em superdosagens. Foram relatadas superdosagens de até 13,5 g de cloridrato de sertralina e foram relatadas mortes envolvendo superdosagens principalmente em associações a outros fármacos, etil álcool. Portanto, qualquer superdosagem deve ser tratada com rapidez. Os sintomas de superdosagem incluem: efeitos adversos medidos pela serotonina tais como sonolência, distúrbios gastrointestinais (como náuseas e vômitos), taquicardia, tremor, agitação e tontura. Coma foi reportado com menor frequência.
Não existem antídotos específicos para cloridrato de sertralina. Estabeleça e mantenha a respiração assistida, assegure ventilação e oxigenação adequadas, se necessário. O carvão ativado, o qual pode ser utilizado com um agente catante, pode ser útil mais eficaz do que a lavagem e deve ser considerado no tratamento da superdosagem. A indução de emese não é recomendada. Monitoração cardíaca e dos sinais vitais são recomendadas juntamente com o controle dos sintomas e medidas gerais de suporte. Devido ao amplo volume de distribuição da cloridrato de sertralina, diálise, diálise peritoneal e transfusão de sangue provavelmente não terão benefícios.

PACIENTES IDOSOS
A mesma dosagem indicada para pacientes mais jovens pode ser utilizada em pacientes idosos. Mais de 700 pacientes idosos (idade superior a 65 anos) participaram de estudos clínicos que demonstraram a eficácia da cloridrato de sertralina nesta população de pacientes. O padrão incidências de reações adversas nos idosos foram similares aos observados em pacientes mais jovens.

10. Armazenagem:
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

IV-DIZERES LEGAIS
Nº de Registro M.S. 1.5651.0010
Farmacêutica Responsável:
Ana Luísa Coimbra de Almeida
CRF nº 12227

Fabricado por: CADILA HEALTHCARE LIMITED
Sarkhe-Bavla N.H.N. - 8 A, Mursiya, Tal. Sanand, Ahmedabad 382 210 - Índia

Zydus Nikkho
Importado por: ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA.
Diretor-Governador: Chagres Fernandes, 340
Rua do Governador - Rio de Janeiro - RJ
CEP: 21932 - 620
CNPJ: 09.294.971/0001-81

0800 382 11 27
Serviço de Atendimento ao Cliente
www.zydusbrasil.com.br

"VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA"
"SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA"

N. Lote, Fabricação e Validade
Vale Cartão

VERBA QD

2003/12/27