Biosintética
uma empresa achê

cloridrato de sertralina

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

Comprimidos revestidos

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 50 mg.

Embalagem com 20 e 28 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 50 mg contém:
cloridrato de sertralina (equivalente a 50 mg de sertralina base).....56 mg
Excipientes: croscarmelose sódica, amido, lactose monoidratada, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e corante amarelo FDC nº 6 laca de alumínio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

O cloridrato de sertralina exerce efeitos benéficos em transtornos como depressão, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno do pânico, transtorno de estresse pós-traumático, no tratamento de fobia social (transtorno da ansiedade social) e no tratamento dos sintomas da síndrome da tensão pré-menstrual (STPM) e/ou transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM). O cloridrato de sertralina atua sobre a serotonina, um neurotransmissor presente no cérebro, ajudando a aliviar os sintomas dos transtornos acima mencionados.
O início dos efeitos terapêuticos pode ocorrer dentro de 7 dias, podendo variar dependendo das características do paciente e do transtorno mental em tratamento.

Cuidados de armazenamento

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. O medicamento deve ser armazenado na embalagem original até sua total utilização.

Prazo de validade

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

Gravidez e lactação

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. O uso do medicamento durante o período de amamentação também não é recomendado. Informar ao médico se está amamentando ou se planeja engravidar.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Cuidados de administração

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
O cloridrato de sertralina deve ser administrado em dose única diária, pela manhã ou à noite, podendo ser administrado com ou sem alimentos. Procure tomar o medicamento no mesmo horário todos os dias.

Interrupção do tratamento

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas

Efeitos adversos incluem: distúrbios sexuais (diminuição do desejo sexual, impotência, distúrbios da ejaculação; e na mulher, ausência de orgasmo); distúrbios gastrintestinais (náuseas, vômitos, diarréia, falta de apetite e perda de peso); boca seca; dor de cabeça, fadiga, sedação, insônia, inquietação excessiva, confusão, tontura, tremores, sudorese.
Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias

É recomendável evitar a ingestão de suco de grapefruit (toranja) enquanto em tratamento com o cloridrato de sertralina, já que é possível alguma interação entre essas substâncias. O cloridrato de sertralina pode ser administrado com alimentos. Evitar o uso de bebidas alcoólicas.

Contra-indicações e precauções

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Informe-o também sobre medicamentos que parou de tomar recentemente.
Evitar a realização de tarefas potencialmente arriscadas, como dirigir veículos e/ou operar máquinas durante o tratamento com cloridrato de sertralina.
É contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade ao cloridrato de sertralina ou aos demais componentes da fórmula e em pacientes utilizando antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAO).
O uso concomitante de cloridrato de sertralina em pacientes utilizando pimozida é contra-indicado.
Pacientes com depressão, adultos e crianças, podem apresentar piora da depressão e/ou ideação e comportamento suicida, no uso ou não de antidepressivos, portanto é recomendado o monitoramento destes pacientes.
Deve-se ter atenção, pois o uso de medicamentos antidepressivos pode ativar um estado de mania/hipomania.
Cautela em pacientes com disfunções hepáticas e insuficiência renal.
Caso o paciente apresente histórico de convulsões, ou se tiver epilepsia, deve evitar o uso de cloridrato de sertralina.
Foram relatados casos raros de deficiência na agregação plaquetária.
Caso esteja tomando outro medicamento antidepressivo, não substitua por cloridrato de sertralina sem uma avaliação médica.
NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

Propriedades farmacológicas

O cloridrato de sertralina é um antidepressivo de administração oral. Não é quimicamente relacionado aos tricíclicos, tetracíclicos ou outros agentes antidepressivos já utilizados. Presume-se que o mecanismo de ação do cloridrato de sertralina seja uma inibição de captação neuronal de serotonina (5HT) no sistema nervoso central (SNC). Estudos com doses clinicamente relevantes no homem têm demonstrado que o cloridrato de sertralina bloqueia a captação de serotonina no interior das plaquetas humanas. Estudos *in vitro* em animais também sugerem que o cloridrato de sertralina seja um inibidor potente e seletivo de recaptação da serotonina neuronal e possui poucos efeitos na recaptação neuronal de norepinefrina e dopamina.
A maior vantagem do cloridrato de sertralina é sua baixa incidência de efeitos adversos.
Estudos *in vitro* têm demonstrado que o cloridrato de sertralina não possui afinidade significante para os receptores adrenérgicos (alfa 1, alfa 2 e beta), colinérgicos, GABA, dopaminérgicos, histaminérgicos, serotoninérgicos ($5HT_{1A}$, $5HT_{1B}$, $5HT_2$) ou benzodiazepínicos. A administração crônica de cloridrato de sertralina em animais foi associada à sub-regulação dos receptores norepinefrínicos cerebrais, como observado com outros antidepressivos clinicamente eficazes. O cloridrato de sertralina não inibe a monoaminoxidase.

Propriedades farmacocinéticas

O cloridrato de sertralina é lentamente absorvido no trato gastrintestinal, com pico de concentração ocorrendo entre 4,5 a 8,5 horas após a ingestão. Sua meia-vida média é em torno de 26 horas. A farmacocinética linear foi demonstrada em um estudo de dose única no qual a $C_{máx}$ e a área sob a curva (AUC) de cloridrato de sertralina foram proporcionais em uma faixa de dose entre 50 e 200 mg. Tendo em vista a meia-vida de eliminação de 26 horas, após o uso de doses repetidas de cloridrato de sertralina é esperado obter-se concentrações até duas vezes maiores do que aquela obtida quando se emprega uma dose única uma vez. Baseado nestes parâmetros farmacocinéticos, os níveis plasmáticos estáveis de cloridrato de sertralina são alcançados após uma semana aproximadamente com uma dose única diária. O cloridrato de sertralina é largamente distribuído através dos tecidos, com alta ligação às proteínas plasmáticas (cerca de 98%).
Os efeitos da alimentação na biodisponibilidade de cloridrato de sertralina foram estudados em indivíduos que receberam administração de uma dose única com e sem alimentos. AUC foi levemente aumentada quando o fármaco foi administrado com alimento; a $C_{máx}$ foi 25% maior, enquanto o tempo para alcançar o pico de concentração plasmática diminuiu de 8 horas pós-dose para 5,5 horas.
O cloridrato de sertralina sofre um amplo metabolismo de primeira passagem pelo fígado. A principal via inicial do metabolismo para o cloridrato de sertralina é a N-desmetilação. A N-desmetilsertralina é menos ativa que o cloridrato de sertralina, e tem uma meia-vida de eliminação plasmática final de 62 a 104 horas. O cloridrato de sertralina é excretado em quantidades aproximadamente iguais na urina e fezes, predominantemente na forma de metabólitos.

Farmacocinética pediátrica

A farmacocinética do cloridrato de sertralina foi avaliada em um grupo de 61 pacientes pediátricos (29 com 6-12 anos de idade, e 32 com 13-17 anos) com um diagnóstico do DSM-III-R de depressão ou distúrbio obsessivo-compulsivo, homens (n=28), mulheres (n=33). Durante 42 dias de dosagem crônica de cloridrato de sertralina, ela foi titulada até 200 mg e mantida naquela dose por pelo menos 11 dias. No último dia de cloridrato de sertralina 200 mg/dia, o grupo de 6-12 anos de idade exibiu uma AUC média de cloridrato de sertralina (0-24 h) de 3107 ng-h/ml, $C_{máx}$ médio de 165 ng/ml e uma meia-vida média de 26,2 h. O grupo de 13-17 anos de idade exibiu uma AUC média de cloridrato de sertralina (0-24 h) de 2296 ng-h/ml, $C_{máx}$ médio de 123 ng/ml e uma meia-vida média de 27,8 h. Níveis plasmáticos superiores no grupo de 6-12 anos foram atribuíveis a pacientes com menores pesos corporais. Não foram observadas diferenças devido ao gênero. Em comparação, um grupo de 22 adultos estudados separadamente (11 homens e 11 mulheres) recebeu 30 dias de cloridrato de sertralina 200 mg/dia e exibiu uma AUC média de cloridrato de sertralina (0-24 h) de 2570 ng-h/ml, $C_{máx}$ médio de 142 ng/ml e uma meia-vida média de 27,2 h. Em relação aos adultos, tanto o grupo de 6-12 anos de idade quanto o de 13-17 anos mostraram valores de AUC (0-24 h) e $C_{máx}$ aproximadamente 22% inferiores, quando ajustados por peso. Esses dados sugerem que pacientes pediátricos têm uma discreta maior eficiência de metabolizar cloridrato de sertralina que adultos. Entretanto, doses inferiores são aconselháveis para pacientes pediátricos, dado seus pesos corporais inferiores, especialmente nos bastante novos, a fim de se evitar níveis plasmáticos excessivos (ver Posologia - Uso em Crianças)

INDICAÇÕES

O medicamento cloridrato de sertralina é indicado no tratamento de sintomas de depressão, incluindo depressão acompanhada por sintomas de ansiedade, em pacientes com ou sem história de mania. Após uma resposta satisfatória, a continuidade do tratamento com cloridrato de sertralina é eficaz tanto na prevenção de recaída dos sintomas do episódio inicial de depressão, assim como na recorrência de outros episódios depressivos.

Também é indicado para o tratamento das seguintes patologias:
- Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC). Após resposta inicial, a sertralina mantém sua eficácia, segurança e tolerabilidade em tratamento a longo prazo, como indicam estudos clínicos de até 2 anos de duração.
- Transtorno do Pânico, acompanhado ou não de agorafobia.
- Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) em pacientes pediátricos.
- Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT).
- No tratamento dos sintomas da Síndrome da Tensão Pré-Menstrual (STPM) e/ou Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM).
- No tratamento de Fobia Social (Transtorno da Ansiedade Social). Após resposta satisfatória, a continuidade do tratamento com sertralina é eficaz na prevenção de recidivas do episódio inicial da Fobia Social.

CONTRA-INDICAÇÕES

O cloridrato de sertralina é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade ao cloridrato de sertralina ou aos demais componentes da fórmula, assim como o uso com medicamentos inibidores da monoaminoxidase (IMAO).
O uso concomitante de cloridrato de sertralina em pacientes utilizando pimozida é contra-indicado.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Risco de piora clínica e suicídio: pacientes com depressão, adultos e crianças, podem apresentar piora da depressão e/ou ideação e comportamento suicida, no uso ou não de antidepressivos. Os antidepressivos aumentaram o risco de pensamentos e comportamentos suicidas em estudos de curto prazo em crianças e adolescentes com transtorno depressivo maior (DSM-IV) e outros transtornos psiquiátricos. A análise de 24 ensaios de 9 antidepressivos (ISRS e outros) envolvendo 4400 pacientes revelou um aumento de tal risco em 4% dos pacientes recebendo antidepressivos contra 2% para os pacientes recebendo placebo. Nenhum suicídio ocorreu em nenhum destes ensaios. Pacientes em uso de antidepressivos devem ser atentamente monitorados quanto à piora da depressão, ideação e comportamento suicida, em especial no início do tratamento, e em aumentos ou diminuições de dose. Deve-se considerar a alteração do regime terapêutico, incluindo a interrupção da medicação, em pacientes cuja depressão piora persistentemente, ou cuja emergência de ideação ou comportamento suicida é grave, de início abrupto, ou não era parte do quadro inicial.
As mesmas precauções devem ser observadas ao se tratar com antidepressivos pacientes com outras patologias, psiquiátricas ou não.
Outros sintomas que devem ser objeto das mesmas precauções incluem ansiedade, agitação, ataques de pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade e agressividade, impulsividade, acatisia, hipomania e mania, que foram relatados em adultos e crianças, tratados com antidepressivos em patologias psiquiátricas ou não.
Familiares e cuidadores de pacientes tratados com antidepressivos devem ser alertados sobre a necessidade de monitorar o aparecimento dos sintomas acima, e relatá-los imediatamente ao profissional de saúde.
A medicação deve ser prescrita na menor quantidade possível, compatível com o bom seguimento clínico, para a redução do risco de sobredosagem.
No caso de interrupção do tratamento, esta deve ser gradual, o mais rapidamente exequível, atentando-se para a possibilidade de aparecimento de sintomas associados à descontinuação do tratamento (ver Reações Adversas).
Um episódio depressivo pode ser uma apresentação inicial do transtorno bipolar. De forma geral, acredita-se (embora não tenha sido estabelecido em ensaios clínicos) que o tratamento com antidepressivo em monoterapia neste contexto possa aumentar a probabilidade de um episódio maníaco ou misto. Não se sabe se os sintomas acima representam tal conversão, entretanto, os pacientes devem ser previamente avaliados para o risco de transtorno bipolar, o que inclui história psiquiátrica detalhada, história familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão.
Ativação de mania/hipomania: durante os testes clínicos, hipomania ou mania ocorreu em aproximadamente 0,4% dos pacientes tratados com cloridrato de sertralina. A ativação de mania/hipomania tem sido relatada em uma pequena proporção de pacientes com distúrbio afetivo maior tratados com outros antidepressivos.
Convulsão: a ocorrência de convulsões é um risco potencial com o uso de medicamentos antidepressivos. Durante o programa de desenvolvimento para TOC, quatro pacientes de um total de 1.800 expostos ao cloridrato de sertralina apresentaram convulsões (aproximadamente 0,2%). Três desses pacientes eram adolescentes, dois com transtornos convulsivos e um com histórico familiar de transtorno convulsivo; nenhum desses pacientes estava recebendo medicação anticonvulsivante. Como é comum com outros antidepressivos, cloridrato de sertralina deve ser introduzido com cuidado em pacientes epilépticos. O cloridrato de sertralina deve ser descontinuado em qualquer paciente que desenvolva convulsões.
Inibidores da monoaminoxidase (IMAO): em pacientes recebendo fármaco inibidor da recaptação de serotonina em combinação com um inibidor da monoaminoxidase (IMAO), houve relatos de graves reações, algumas vezes fatais, incluindo hipertermia, rigidez, mioclonus, instabilidade autonômica com possíveis flutuações rápidas de sinais vitais, e alterações no nível de consciência que incluem agitação extrema progredindo para delírio e coma. Estas reações têm sido relatadas em pacientes que recentemente interromperam o tratamento com o fármaco e iniciaram com um IMAO. Alguns casos apresentaram-se com características semelhantes à síndrome neuroléptica maligna. Portanto, é recomendado que cloridrato de sertralina não seja usado em combinação com um IMAO, e em não menos de 14 dias após interrupção do tratamento com um IMAO. Não se deve iniciar o tratamento com um IMAO pelo menos antes de 14 dias após a interrupção do uso de cloridrato de sertralina.
Pimozida: através dos resultados de estudo de co-administração de 2 mg de pimozida e 200 mg de sertralina, foi demonstrado que há um aumento médio de 40% na concentração plasmática de pimozida. Enquanto o mecanismo desta interação ainda é desconhecido, e devido ao índice terapêutico restrito da pimozida e à interação ter sido notada com uma baixa dose de pimozida, e os efeitos sobre o intervalo QT e parâmetros farmacocinéticos em doses maiores serem desconhecidos, a administração de sertralina em pacientes recebendo pimozida deve ser contra-indicada.
Outros fármacos serotoninérgicos: a co-administração de sertralina com outros fármacos que aumentam os efeitos da neurotransmissão serotoninérgica, como o triptofano, fenfluramina, ou agonistas 5-HT, deve ser realizada com cuidado e ser evitada sempre que possível devido ao potencial de interação farmacodinâmica.
Uso na insuficiência hepática: o cloridrato de sertralina é extensamente metabolizado pelo fígado. Um estudo farmacocinético de dose múltipla em indivíduos com cirrose estável de grau leve demonstrou uma meia-vida de eliminação prolongada, e $C_{máx}$ e área sob a curva (AUC) aproximadamente 3 vezes maior em comparação a indivíduos sadios. Não foram observadas diferenças significantes 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: o cloridrato de sertralina é extensamente metabolizado pelo fígado. A excreção do fármaco inalterado na urina é uma via de eliminação pouco significativa. Em 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 $C_{máx}$) não foram significativamente diferentes quando comparados aos controles. As meias-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 do cloridrato de sertralina, as doses de cloridrato de sertralina não precisam ser ajustadas com base no grau de insuficiência renal.
Uso pediátrico: a segurança e a eficácia do uso do cloridrato de sertralina foram estabelecidas para pacientes pediátricos (com idades variando entre 6 e 17 anos) apenas para o tratamento do TOC.
Interferência com performance motora e cognitiva: estudos clínicos de farmacologia demonstraram que o cloridrato de sertralina não produz efeito na atividade psicomotora. Contudo, uma vez que medicamentos psicotrópicos 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 a respeito.
Substituição de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), Antidepressivos ou Antiobsessivos por sertralina: existe um número limitado de experiências controladas com relação ao momento ideal para substituir a terapia com ISRS, antidepressivos ou antiobsessivos 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 ISRS por outro ainda não foi estabelecida.
Efeito úrico: o cloridrato de sertralina é associado a uma diminuição na média do ácido úrico sérico de aproximadamente 7%. O significado clínico deste pequeno efeito úrico é desconhecido e não existem casos relatados de insuficiência renal por cloridrato de sertralina.
Uso em pacientes com doenças concomitantes: a experiência clínica com cloridrato de sertralina em pacientes com certas doenças sistêmicas concomitantes é limitada. Cuidados são necessários no uso de cloridrato de sertralina em pacientes com doenças ou condições que possam afetar o metabolismo ou respostas hemodinâmicas.
O cloridrato de sertralina não foi avaliado ou usado por tempo apreciável em pacientes com história recente de infarto do miocárdio ou doenças instáveis de coração. Pacientes com estes diagnósticos foram excluídos dos estudos clínicos do fármaco. Entretanto, os eletrocardiogramas de 774 pacientes que receberam cloridrato de sertralina em testes duplo-cegos foram avaliados e os dados indicam que cloridrato de sertralina não está associado com a evolução de anormalidades significantes no ECG.
Uso com tricíclicos: o cloridrato de sertralina em baixa dose apresenta menos efeitos inibitórios na atividade bioquímica de fármacos metabolizados pela isoenzima citocromo P450 2D6 que alguns outros compostos de sua classe. Entretanto, essa inibição pode, em certos casos, ser clinicamente importante. Deve-se administrar cloridrato de sertralina com cautela quando em uso concomitante com antidepressores tricíclicos, já que o cloridrato de sertralina pode inibir seu metabolismo quando co-administrados. A concentração plasmática do tricíclico pode necessitar de monitorização e poderá ocorrer redução da dose.
Perda de peso: perda de peso significante pode ser um resultado indesejável no tratamento com sertralina para alguns pacientes mas, em média, pacientes em testes controlados têm perda de peso mínima (0,5 a 1,0 kg), contra menores variações com placebo. Raramente o tratamento com sertralina tem sido interrompido devido à perda de peso.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Efeitos teratogênicos: estudos de reprodução foram feitos em ratos e coelhos com doses de até aproximadamente 20 vezes e 10 vezes a dose máxima diária humana sem evidência de teratogenicidade. Em doses de aproximadamente 2,5 a 10 vezes a dose máxima diária humana em mg/kg, cloridrato de sertralina foi associado com ossificação tardia em fetos, provavelmente secundária aos efeitos na fêmea.
Efeitos não-teratogênicos: houve uma diminuição na sobrevivência neonatal seguida à administração materna de cloridrato de sertralina em dose inferior a aproximadamente 5 vezes a dose máxima humana em mg/kg. O decréscimo da sobrevivência de filhotes mostrou ser provavelmente devido à exposição in utero ao cloridrato de sertralina. O significado clínico destes efeitos não é conhecido.

PH 1198 - BU 03 - SAP 4301501(PD) 04/10

Não foram realizados estudos adequados e controlados em mulheres grávidas. Uma vez que os estudos de reprodução animal nem sempre são semelhantes às respostas humanas, este fármaco somente deve ser usado durante a gravidez se estritamente necessário.
Mulheres em idade fértil devem empregar métodos adequados de contracepção quando em tratamento com cloridrato de sertralina.
Amamentação: dados apenas limitados a respeito dos níveis de sertralina no leite materno estão disponíveis. Estudos isolados em número pequeno de lactantes e seus recém-nascidos indicaram níveis de sertralina desprezível ou indetectáveis no soro da criança recém-nascida, embora os níveis no leite materno fossem mais concentrados do que aqueles no soro materno. 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 e/ou lactação, o médico responsável deve ser informado que sintomas, incluindo aqueles compatíveis com as reações de abstinência, foram relatados em alguns neonatos, cujas mães estavam sob tratamento com antidepressivos ISRS, incluindo a sertralina. Não se tem conhecimento se o cloridrato de sertralina ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Devido ao fato de vários fármacos serem excretados no leite humano, deve-se tomar cuidado quando cloridrato de sertralina for administrado durante a amamentação.

Carcinogênese, mutagênese, diminuição de fertilidade: estudos prolongados de carcinogenicidade realizados em camundongos e ratos demonstraram aumento dose-relacionado na incidência de adenomas hepáticos em camundongos. Esse aumento não foi observado em camundongos fêmeas e em ratos de ambos os sexos recebendo o mesmo tratamento; também não houve um aumento em carcinomas hepatocelulares. Adenomas hepáticos têm uma proporção variável de ocorrências espontâneas em camundongo CD-1 e são de significado desconhecido em humanos. Houve um aumento em adenomas foliculares de tireóides em ratas recebendo 40 mg/kg de cloridrato de sertralina; este fato não foi acompanhado por hiperplasia de tireóide. Algumas vezes houve um aumento de adenocarcinomas uterinos em ratas recebendo de 10 a 40 mg de cloridrato de sertralina comparado com os controles placebo; este efeito não foi claramente relacionado ao fármaco.
O cloridrato de sertralina não tem efeitos genotóxicos, com ou sem ativação metabólica.
Gravidez - Efeitos não teratogênicos: neonatos expostos à sertralina e a outros ISRS ou ISRSN, tardiamente no terceiro trimestre de gravidez, desenvolveram complicações exigindo hospitalização prolongada e suporte respiratório. Estes dados são baseados em relatos pós-comercialização. As complicações podem surgir imediatamente ao nascimento. Relatos clínicos incluem angústia respiratória, cianoses, apnéia, convulsões, instabilidade na temperatura, dificuldade de alimentação, vômitos, hipoglicemia, hipotonia, hipertonia, hiperreflexia, tremor, irritabilidade, e choro contínuo. Estas características são consistentes com um efeito tóxico direto de ISRS e ISRSN ou, possivelmente, uma síndrome de descontinuação do fármaco. Isto deve ser observado pois, em alguns casos, o quadro clínico é consistente com síndrome serotoninérgica.
Crianças expostas aos ISRS durante os últimos meses de gravidez podem ter um risco aumentado para hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (PPHN). PPHN ocorre em 1-2 por 1.000 nascidos vivos na população geral e está associada com significativa morbidade e mortalidade neonatal. Em um estudo caso-controle retrospectivo com 377 mulheres cujas crianças nasceram com PPHN e 836 mulheres cujas crianças nasceram saudáveis, o risco para PPHN era aproximadamente seis vezes mais alto para crianças expostas a um ISRS depois da 20ª semana de gestação comparada a crianças que não tinham sido expostas a antidepressivos durante a gravidez.
Não existe atualmente nenhum outro estudo que corrobore estes resultados, este é o primeiro estudo que investigou o risco potencial. O estudo não incluiu suficiente número de casos com exposição à ISRSs individualmente para determinar se todos os ISRSs possuem níveis semelhantes de risco para PPHN. Quando se trata uma mulher grávida com sertralina durante o terceiro trimestre de gravidez, o médico deve considerar cuidadosamente os riscos e benefícios potenciais de tratamento.
Os médicos devem notar que, em um estudo prospectivo longitudinal com 201 mulheres com história de depressão maior eutímicas com a terapia antidepressiva no início da gravidez, nas que descontinuaram o medicamento antidepressivo durante a gravidez se observou maior probabilidade de uma recaída da depressão maior do que nas mulheres que o medicamento antidepressivo foi mantido.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
IMAO: vide Precauções e Advertências.
Efeitos potenciais do uso concomitante de fármacos fortemente ligados às proteínas plasmáticas: devido ao cloridrato de sertralina se ligar fortemente às proteínas plasmáticas, a administração de cloridrato de sertralina a um paciente tomando outros fármacos que sejam fortemente ligados às proteínas (por exemplo: varfarina, digitoxina) pode causar uma modificação nas concentrações do plasma, resultando potencialmente em um efeito adverso. Inversamente, os efeitos adversos podem resultar no deslocamento da proteína ligada ao cloridrato de sertralina por outro fármaco mais fortemente ligado.
Fármacos ativos no SNC:
Lítio: em estudos placebo-controlados realizados em voluntários sadios, a co-administração de cloridrato de sertralina e lítio não alterou significativamente a farmacocinética do lítio, porém, em relação ao placebo, resultou em um aumento no tremor, indicando uma possível interação farmacodinâmica. Os pacientes que estiverem sob tratamento concomitantemente com cloridrato de sertralina e outros medicamentos, como o lítio, que podem atuar por mecanismos serotoninérgicos, devem ser apropriadamente monitorizados.
Fenitoína: em um estudo placebo-controlado com voluntários sadios, a administração crônica de cloridrato de sertralina 200 mg/dia não produz inibição clinicamente importante do metabolismo da fenitoína. Entretanto, após o início do tratamento com cloridrato de sertralina, é recomendado que as concentrações plasmáticas de fenitoína sejam monitorizadas, e que ajustes apropriados na dose de fenitoína sejam realizados.
Sumatriptano: no período pós-comercialização, foram relatados raros casos de pacientes apresentando fraqueza, hiperreflexia, incoordenação motora, confusão, ansiedade e agitação, após o tratamento com cloridrato de sertralina e sumatriptano. Se o tratamento concomitante com cloridrato de sertralina e sumatriptano for clinicamente justificado, recomenda-se que os pacientes sejam acompanhados apropriadamente.
O risco do uso de cloridrato de sertralina em combinação com outros fármacos ativos no SNC não tem sido sistematicamente avaliado. Consequentemente, deve-se tomar cuidado na administração concomitante de cloridrato de sertralina com tais fármacos.
Interações com outros fármacos:
Estudos formais de interação medicamentosa foram realizados com cloridrato de sertralina. A co-administração de 200 mg diários de cloridrato de sertralina com diazepam ou tolbutamida resultou em pequenas alterações estatisticamente significantes em alguns parâmetros farmacocinéticos. A co-administração com a cimetidina causou um decréscimo substancial na eliminação do cloridrato de sertralina. O significado clínico destas alterações é desconhecido. O cloridrato de sertralina (100 mg), quando administrado a 10 indivíduos saudáveis do sexo masculino, não apresentou qualquer efeito sobre a capacidade bloqueadora beta-adrenérgica do atenolol. Nenhuma interação foi observada com 200 mg diários de cloridrato de sertralina e glibenclamida ou digoxina.
Fármacos hipoglicemiantes: a administração de cloridrato de sertralina por 22 dias (incluindo 200 mg/dia para os 13 dias finais) causou uma diminuição no *clearance* de tolbutamida após uma dose intravenosa de 1000 mg devido a alterações no metabolismo do fármaco. O significado clínico dessa diminuição é desconhecido.
Devido a interação potencial e efeitos cardiotóxicos da terfenadina, a associação deve ser evitada.
Pode haver um aumento do risco de convulsão na associação de cloridrato de sertralina e tramadol.
Fármacos metabolizados pelo citocromo P450 (CYP) 2D6:
Há uma variabilidade entre os antidepressivos no que se refere ao grau de inibição da atividade da isoenzima CYP 2D6. A significância clínica desse achado depende do grau de inibição e da indicação terapêutica do fármaco que será co-administrado. Os substratos da isoenzima CYP 2D6 que apresentam uma indicação terapêutica restrita incluem os antidepressivos tricíclicos e antiarrítmicos da classe 1C, tais como a propafenona e a flecainida. Em estudos formais de interação, a administração de dosagem crônica de 50 mg diários de cloridrato de sertralina demonstrou uma elevação mínima (23%-37%, em média) nos níveis plasmáticos de *steady state* de desipramina (um marcador da atividade da isoenzima CYP 2D6).
Fármacos metabolizados por outras enzimas do CYP (CYP 3A3/4, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP1A2):
CYP 3A3/4: estudos de interação *in vivo* têm demonstrado que a administração crônica de 200 mg diários de cloridrato de sertralina não inibe a 6-beta hidroxilação do cortisol endógeno mediada pelo CYP 3A3/4 nem o metabolismo da carbamazepina. Além disso, a administração crônica de cloridrato de sertralina 50 mg, diariamente, não inibe o metabolismo do alprazolam que é mediado pelo CYP 3A3/4. Os resultados desses estudos sugerem que o cloridrato de sertralina não seja um inibidor clinicamente relevante do CYP 3A3/4.
CYP 2C9: a aparente ausência de efeitos clinicamente significantes da administração crônica de 200 mg diários de cloridrato de sertralina nas concentrações plasmáticas de tolbutamida, fenitoína e varfarina sugere que o cloridrato de sertralina não é um inibidor clinicamente relevante do CYP 2C9.
CYP 2C19: a co-administração de 200 mg diários de cloridrato de sertralina com varfarina resultou em um aumento pequeno, mas estatisticamente significante, 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 o cloridrato de sertralina for iniciada ou interrompida. A aparente ausência de efeitos clinicamente significantes da administração crônica de 200 mg diários de cloridrato de sertralina nas concentrações plasmáticas de diazepam sugere que o cloridrato de sertralina não é um inibidor clinicamente relevante do CYP 2C19.
CYP 1A2: estudos *in vitro* indicam que o cloridrato de sertralina apresenta pouco ou nenhum potencial de inibir o CYP 1A2.
Terapia eletroconvulsivante: não existem estudos clínicos estabelecendo os riscos ou benefícios do uso combinado de terapia eletroconvulsivante e cloridrato de sertralina.
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 fenitoína nas atividades psicomotoras e cognitivas em indivíduos sadios, entretanto o uso concomitante com álcool não é recomendado.
Dependência física e psíquica: o cloridrato de sertralina não tem sido sistematicamente estudado em animais ou homens por seu potencial para abuso, tolerância ou dependência física. Contudo, experiências clínicas com cloridrato de sertralina não revelaram qualquer evidência para uma síndrome de abstinência ou qualquer conduta de procura pelo fármaco. Por ser um fármaco ativo no SNC, os médicos devem avaliar cuidadosamente os pacientes em relação a antecedentes de abuso de fármacos e acompanhá-los de perto, observando-os em relação a sinais de abuso ou mau uso de cloridrato de sertralina (por exemplo: aumento de dose, desenvolvimento de tolerância).

REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS
Dados de Estudos Clínicos
Em estudos com doses múltiplas, as reações adversas que ocorreram com frequência significativamente maior em relação ao placebo foram:
Distúrbios gastrintestinais: diarréia/fezes amolecidas, boca seca, dispepsia e náusea.
Distúrbios do metabolismo e nutrição: anorexia.
Distúrbios do sistema nervoso: tontura, sonolência e tremor.
Distúrbios psiquiátrico: insônia.
Distúrbios no sistema reprodutivo e mamas: disfunção sexual (principalmente retardo na ejaculação).
Distúrbios na pele e tecidos subcutâneos: aumento da sudorese.
O perfil de efeito adverso normalmente observado em estudos duplo-cegos, 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 pós-comercialização
Os relatos espontâneos de eventos adversos em pacientes sendo tratados com cloridrato de sertralina recebidos desde a introdução do medicamento no mercado, incluem:
Distúrbios no sangue e sistema linfático: leucopenia e trombocitopenia.
Distúrbios cardíacos: palpitações e taquicardia.
Distúrbios no labirinto e ouvidos: tinido.
Distúrbios endócrinos: hiperprolactinemia, hipotireoidismo, síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (ADH).
Distúrbios nos olhos: midríase e visão anormal.
Distúrbios gastrintestinais: dor abdominal, constipação, pancreatite e vômito.
Distúrbios gerais: astenia, dor no peito, edema periférico, fadiga, febre e mal-estar.
Distúrbios hepatobiliares: eventos hepáticos graves (incluindo hepatite, icterícia e disfunção hepática) e elevações assintomáticas das transaminases hepáticas (TGO e TGP).
Distúrbios do sistema imune: reação alérgica, alergia e reação anafilactóide.
Exames: resultados clínicos laboratoriais anormais, função plaquetária alterada, aumento do colesterol sérico, diminuição do peso e aumento do peso.
Distúrbios do metabolismo e nutrição: aumento do apetite e hiponatremia.
Distúrbios músculo-esquelético e do tecido conjuntivo: artralgia e câibras.
Distúrbios no sistema nervoso: coma, convulsões, dor de cabeça, hipoestesia, enxaqueca, distúrbios motores (incluindo sintomas extrapiramidais, tais como hipercinesia, hipertonia, ranger de dentes e distúrbios da marcha), contrações musculares involuntárias, parestesia e síncope. Também foram relatados sinais e sintomas associados à síndrome serotoninérgica: em alguns casos associados com o uso concomitante de fármacos serotoninérgicos incluindo agitação, confusão, diaforese, diarréia, febre, hipertensão, rigidez e taquicardia.
Distúrbios psiquiátricos: agitação, reações agressivas, ansiedade, sintomas de depressão, euforia, alucinações, diminuição da libido feminina e masculina, paroníria, psicose e bocejo.
Distúrbios renais e urinários: incontinência urinária e retenção urinária.
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas: galactorréia, ginecomastia, irregularidades menstruais e priapismo.
Distúrbios torácicos, mediastinais e respiratórios: broncospasmo.
Distúrbios na pele e tecidos subcutâneos: alopecia, angioedema, edema facial, edema periorbital, reação de fotossensibilidade na pele, prurido, púrpura, rash (incluindo casos raros e graves de distúrbios esfoliativos da pele, por exemplo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica) e urticária.
Distúrbios vasculares: hipertensão, rubor, sangramento anormal (tais como epistaxe, sangramento gástrico e hematúria).
Outros: foram relatados sintomas seguidos da descontinuação do uso da sertralina, que incluem agitação, ansiedade, tontura, dor de cabeça, náusea e parestesia.

POSOLOGIA
O cloridrato de sertralina deve ser administrado em dose única diária, pela manhã ou à noite, podendo ser administrado com ou sem alimentos.
Tratamento Inicial
Depressão e TOC: o tratamento com cloridrato de sertralina deve ser feito com uma dose de 50 mg/dia.
Transtorno do pânico, transtorno do estresse pós-traumático e fobia social: o tratamento deve ser iniciado com 25 mg/dia, aumentando para 50 mg/dia após uma semana. Este regime de dosagem tem demonstrado reduzir a frequência de efeitos colaterais emergentes no início do tratamento.
Síndrome da Tensão Pré-Menstrual (STPM) e Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM): o tratamento deve ser iniciado com 50 mg/dia, podendo-se adotar o tratamento contínuo (durante todo 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 responderem à dose de 50 mg 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 200 mg/dia.
O início dos efeitos terapêuticos pode ocorrer dentro de 7 dias. Entretanto, períodos maiores são usualmente necessários, especialmente em TOC.
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/ou Transtorno Disfórico Pré-Menstrual, as pacientes que participaram dos estudos clínicos foram tratadas com doses variando entre 50-150 mg/dia, com aumentos de dose a cada novo ciclo menstrual. As pacientes que não estiverem obtendo resultados com a dose de 50 mg/dia, podem ser beneficiadas com aumentos de dose (incrementos de 50 mg a cada ciclo menstrual), até um máximo de 150 mg/dia quando administrado diariamente durante todo o ciclo menstrual, ou até um máximo de 100 mg/dia quando administrado somente durante a fase lútea do ciclo. Se a dose de 100 mg/dia for estabelecida para a fase lútea, titulações equivalentes a 50 mg/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 a menor dose eficaz, com subsequentes ajustes dependendo da resposta terapêutica.
Uso em Crianças: a segurança e a eficácia do uso do cloridrato de sertralina foram estabelecidas para pacientes pediátricos (com idades variando entre 6 a 17 anos) apenas para o tratamento do TOC. A administração de cloridrato de sertralina em pacientes pediátricos com idades variando entre 13 a 16 anos deve começar com 50 mg/dia. O tratamento de pacientes pediátricos com idades variando entre 6 e 12 anos deve começar com 25 mg/dia. Aumentos podem ser feitos após uma semana. No caso de ausência de resposta clínica, a dose pode ser subsequentemente aumentada em incrementos de 25-50 mg/dia, até 200 mg/dia, se necessário. Em um estudo clínico com pacientes com idades variando entre 6 a 17 anos, com depressão ou TOC, o cloridrato de sertralina mostrou um perfil farmacocinético similar àquele observado em adultos. Entretanto, o menor peso corpóreo de uma criança, quando comparado ao de um adulto, deve ser considerado quando se pensar em aumentar a dose de 50 mg, a fim de se evitar uma dosagem excessiva.
Titulação em Crianças e Adolescentes: uma vez que a meia-vida de eliminação do cloridrato de sertralina é de aproximadamente 24 horas, as mudanças de dosagem não devem ocorrer em intervalos menores que uma semana.
Uso em 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 do cloridrato de sertralina nesta população de pacientes. O padrão e incidências de reações adversas nos idosos foram similares aos observados em pacientes mais jovens.
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 (ver Precauções e Advertências).
Uso na Insuficiência Renal: o cloridrato de sertralina é extensamente metabolizado. A excreção do fármaco inalterado na urina é uma via de eliminação pouco significativa. De acordo com a baixa excreção renal do cloridrato de sertralina, as doses de cloridrato de sertralina não precisam ser ajustadas com base no grau de insuficiência renal (ver Precauções e Advertências).

SUPERDOSAGEM
Conforme as evidências disponíveis, o cloridrato de sertralina tem ampla margem de segurança em superdosagem. Superdosagens com cloridrato de sertralina isoladamente em doses de até 13,5 g foram relatadas. Foram relatadas mortes envolvendo superdosagens com cloridrato de sertralina, principalmente em associação a outros fármacos e/ou álcool. Portanto, qualquer superdosagem deve ser tratada rigorosamente. Os sintomas de superdosagem incluem: efeitos adversos mediados pela serotonina tais como sonolência, distúrbios gastrintestinais (como náusea e vômito), taquicardia, tremor, agitação e tontura. Coma foi reportado com menor frequência.
Não existem antídotos específicos para o cloridrato de sertralina. Estabeleça e mantenha respiração assistida, assegure ventilação e oxigenação adequadas, se necessário. Carvão ativado, o qual pode ser utilizado com um agente catártico, pode ser tão ou mais eficaz do que a lavagem e deve ser considerado no tratamento da superdosagem. A indução de êmese não é recomendada. Monitorizações cardíaca e dos sinais vitais são recomendadas juntamente com o controle dos sintomas e medidas gerais de suporte.
Devido ao amplo volume de distribuição do cloridrato de sertralina, diurese forçada, diálise, hemoperfusão e trocas transfusionais provavelmente não trarão benefícios. O médico deve considerar um contato com centro de controle de intoxicações no tratamento de qualquer superdosagem.

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 do cloridrato de sertralina nesta população de pacientes. O padrão e incidências de reações adversas nos idosos foram similares aos observados em pacientes mais jovens.

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

MS - 1.1213.0230

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP n° 12.449

Biosintética Farmacêutica Ltda.
Av. das Nações Unidas, 22.428
São Paulo - SP
CNPJ 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira

Embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos - SP

Número de lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

CAC
Central de atendimento a clientes
0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a qui.)
8:00 h às 12:00 h (sex.)

PH 1198 - BU 03 - SAP 4301501(PD) 04/10