

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zoloft 50 mg comprimidos revestidos por película
Zoloft 100 mg comprimidos revestidos por película
Zoloft 20 mg/ml concentrado para solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Sertralina 50 mg comprimidos revestidos por película:

Cada comprimido revestido por película contém cloridrato de sertralina equivalente a 50 mg de sertralina.

Sertralina 100 mg comprimidos revestidos por película:

Cada comprimido revestido por película contém cloridrato de sertralina equivalente a 100 mg de sertralina.

Sertralina 20 mg/ml concentrado para solução oral:

Sertralina 20 mg/ml concentrado para solução oral contém 20 mg de sertralina (como cloridrato) por ml.

Excipientes com efeito conhecido: butil-hidroxitolueno, etanol e glicerol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película:

Zoloft 50 mg comprimidos revestidos por película são brancos, de forma capsular (10,3 x 4,2 mm), revestidos por película, com a gravação “ZLT 50” numa face e “PFIZER” na outra. O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

Zoloft 100 mg comprimidos revestidos por película são brancos, de forma capsular (13,1 x 5,2 mm), revestidos por película, com a gravação “ZLT 100” numa face e “PFIZER” na outra.

Concentrado para solução oral:

Solução límpida e incolor num frasco de vidro âmbar. O frasco tem uma tampa de enroscar com uma pipeta calibrada incorporada na tampa.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Sertralina está indicada para o tratamento de:

Episódios depressivos major. Prevenção de recorrência de episódios depressivos major.

Perturbação de pânico, com ou sem agorafobia.

Perturbação Obsessiva-Compulsiva (POC) em adultos e doentes pediátricos com 6-17 anos de idade.

Perturbação de ansiedade social.
Perturbação de Stress Pós-Traumático (PTSD).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tratamento inicial

Depressão e POC

O tratamento com sertralina deve ser iniciado com uma dose de 50 mg/dia.

Perturbação de Pânico, PTSD e Perturbação de Ansiedade Social

O tratamento deve ser iniciado com uma dose de 25 mg/dia. Após uma semana, a dose deverá ser aumentada para 50 mg, uma vez ao dia. Este regime posológico tem demonstrado reduzir a frequência dos efeitos secundários precoces emergentes do tratamento, característicos da perturbação de pânico.

Titulação

Depressão, POC, Perturbação de Pânico, Perturbação de Ansiedade Social e PTSD

Os doentes que não respondam a uma dose de 50 mg poderão beneficiar de aumentos da dose. As alterações na dose devem ser efetuadas em incrementos de 50 mg com intervalos de, pelo menos, uma semana, até à dose máxima de 200 mg/dia. Alterações na dose não devem ser efetuadas mais que uma vez por semana, tendo em conta as 24 horas de semivida de eliminação da sertralina.

O início do efeito terapêutico pode ser observado dentro de sete dias. No entanto, são habitualmente necessários períodos mais longos para que se demonstre resposta terapêutica, especialmente na POC.

Manutenção

A dose durante a terapêutica prolongada deve manter-se no mais baixo nível eficaz, com ajustes subsequentes consoante a resposta terapêutica.

Depressão

O tratamento prolongado pode também ser apropriado na prevenção da recorrência de episódios depressivos major (EDM). Na maioria dos casos, a dose recomendada na prevenção da recorrência de EDM é igual à utilizada durante o episódio corrente. Os doentes com depressão devem ser tratados por um período de tempo suficiente, de pelo menos 6 meses, para assegurar que estão livres de sintomas.

Perturbação de pânico e POC

Deve-se avaliar regularmente o tratamento continuado na perturbação de pânico e POC, uma vez que não se demonstrou a prevenção de recaídas nestas perturbações.

Doentes idosos

A dose deve ser ajustada com precaução em idosos, uma vez que pode existir um maior risco de hiponatremia (ver secção 4.4).

Doentes com insuficiência hepática

A utilização da sertralina em doentes com doença hepática deve ser feita com precaução. Em doentes com insuficiência hepática, deve ser considerada a utilização de uma dose menor ou

menos frequente (ver secção 4.4). A sertralina não deve ser utilizada nos casos de insuficiência hepática grave uma vez que não estão disponíveis dados clínicos (ver secção 4.4).

Doentes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com insuficiência renal (ver secção 4.4).

População pediátrica

Crianças e adolescentes com perturbação obsessiva compulsiva

13-17 anos: inicialmente 50 mg, uma vez ao dia.

6-12 anos: inicialmente 25 mg, uma vez ao dia. A dose pode ser aumentada para 50 mg, uma vez ao dia, após uma semana.

As doses subsequentes podem ser aumentadas, nos casos em que resposta é inferior ao desejado, em incrementos de 50 mg durante algumas semanas, conforme necessário. A dose máxima é de 200 mg por dia. No entanto, quando ocorrem aumentos em relação à dose de 50 mg deve ter-se em consideração o peso corporal geralmente inferior nas crianças em comparação com os adultos. As alterações da dose não devem ocorrer em intervalos inferiores a uma semana.

Não foi demonstrada eficácia em doentes pediátricos com depressão major.

Não estão disponíveis dados relativos a crianças com idade inferior a 6 anos (ver secção 4.4).

Modo de administração

Sertralina deve ser administrada em toma única diária de manhã ou à noite.

Os comprimidos de sertralina podem ser administrados com ou sem alimentos.

O concentrado para solução oral de sertralina pode ser administrado com ou sem alimentos.

O concentrado para solução oral de sertralina deve ser diluído antes da utilização (ver secção 6.6).

Sintomas de privação observados na suspensão da sertralina

A suspensão abrupta deve ser evitada. Quando se interrompe o tratamento com sertralina, a dose deve ser gradualmente reduzida ao longo de um período de, pelo menos, uma a duas semanas, a fim de reduzir o risco de reações de privação (ver secções 4.4 e 4.8). Caso ocorram sintomas intoleráveis após uma diminuição da dose ou interrupção do tratamento, poderá considerar-se retomar a dose prescrita anteriormente. Subsequentemente, o médico pode continuar a diminuir a dose, mas a um ritmo mais lento.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados na secção 6.1. A administração concomitante de inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) irreversíveis está contraindicada, devido ao risco de síndrome serotoninérgica que inclui sintomas como agitação, tremor e hipertermia. O tratamento com sertralina não deve ser iniciado no período de, pelo menos, 14 dias após suspensão do tratamento com um IMAO irreversível. A sertralina deve ser suspensa, pelo menos, 7 dias antes do início do tratamento com um IMAO irreversível (ver secção 4.5).

A administração concomitante da pimozida é contraindicada (ver secção 4.5).

O concentrado para solução oral de sertralina é contraindicado com a utilização de dissulfiram, devido ao seu conteúdo alcoólico (ver secções 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Síndrome Serotoninérgica (SS) ou Síndrome Maligna dos Neurolépticos (SMN)

O desenvolvimento de síndromes potencialmente fatais como a Síndrome Serotoninérgica (SS) ou Síndrome Maligna dos Neurolépticos (SMN) foi notificado com ISRSs, incluindo o tratamento com sertralina. O risco de SS ou SMN com ISRSs é aumentado com a utilização concomitante de outros medicamentos serotoninérgicos (incluindo outros antidepressivos serotoninérgicos, anfetaminas, triptanos), com medicamentos que comprometam o metabolismo da serotonina (incluindo IMAOs, por exemplo, azul de metileno), antipsicóticos e outros antagonistas da dopamina, e com fármacos opiáceos. Os doentes devem ser monitorizados para o aparecimento de sinais e sintomas de SS ou SMN (ver secção 4.3).

Mudança do tratamento iniciado com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), antidepressivos ou fármacos para o tratamento da POC

A experiência referente a ensaios controlados é limitada no que se refere à ocasião considerada ótima para mudar o tratamento com ISRSs, antidepressivos ou fármacos para o tratamento da POC para a sertralina. Deverá efetuar-se uma avaliação médica cuidada e prudente aquando desta mudança de tratamento, particularmente no caso de fármacos de ação prolongada, como a fluoxetina.

Outros fármacos serotoninérgicos, por exemplo, triptofano, fenfluramina e agonistas 5-HT

A administração concomitante de sertralina e outros fármacos que aumentam os efeitos da neurotransmissão serotoninérgica, tais como anfetaminas, triptofano ou fenfluramina ou agonistas 5-HT, ou a planta medicinal hipericão (*Hypericum perforatum*), deve ser efetuada com precaução e evitada sempre que possível, atendendo ao potencial desenvolvimento de interações farmacodinâmicas.

Prolongamento do QTc/Torsade de Pointes (TdP)

Foram notificados casos de prolongamento do QTc e de TdP com a utilização da sertralina durante o período de pós-comercialização. A maioria dos casos notificados ocorreu em doentes com outros fatores de risco para prolongamento do QTc/TdP. O efeito no prolongamento do QTc foi confirmado através de um estudo exaustivo do QTc em voluntários saudáveis, com uma relação exposição-resposta positiva estatisticamente significativa. Assim, a sertralina deve ser utilizada com precaução em doentes com fatores de risco adicionais para prolongamento do QTc, tais como doença cardíaca, hipocaliemia ou hipomagnesemia, história familiar de prolongamento do QTc, bradicardia e utilização concomitante de medicação que prolonga o intervalo QTc (ver secções 4.5 e 5.1).

Ativação de hipomania ou mania

Foram notificados sintomas maníacos/hipomaníacos emergentes numa pequena proporção de doentes tratados com fármacos antidepressivos e para o tratamento da POC, incluindo a sertralina. Assim, a sertralina deve ser utilizada com precaução em doentes com história de mania/hipomania. É necessário o seguimento do doente pelo médico. A sertralina deverá ser suspensa nos doentes que entrem numa fase maníaca.

Esquizofrenia

Os sintomas psicóticos podem ser agravados em doentes esquizofrénicos.

Convulsões

Podem ocorrer convulsões com o tratamento com sertralina: a sertralina deve ser evitada em doentes com epilepsia instável e os doentes com epilepsia controlada devem ser cuidadosamente monitorizados. A sertralina deverá ser suspensa em qualquer doente que desenvolva convulsões.

Suicídio/ideação suicida/tentativa de suicídio ou agravamento da situação clínica

A depressão está associada a um aumento do risco de ideação suicida, autoagressividade e suicídio (pensamentos/comportamentos relacionados com suicídio). O risco prevalece até que ocorra remissão significativa dos sintomas. Como durante as primeiras semanas, ou mais, de

tratamento pode não se verificar qualquer melhoria, os doentes deverão ter uma vigilância mais rigorosa até que essa melhoria ocorra. De acordo com a experiência clínica geral, o risco de suicídio pode estar aumentado nas fases iniciais da recuperação.

Outros distúrbios psiquiátricos para os quais a sertralina é prescrita podem estar associados ao aumento do risco de ideação/comportamentos relacionados com o suicídio. Adicionalmente, estas condições podem ser comórbidas com os distúrbios depressivos major. Consequentemente, deverão ser tomadas as mesmas precauções que aquando do tratamento de doentes com distúrbios depressivos major e durante o tratamento de doentes com outras doenças psiquiátricas.

Os doentes com história de pensamentos/comportamentos relacionados com suicídio, que apresentem um grau significativo destes sintomas antes do início do tratamento, apresentam também um maior risco de ideação suicida ou de tentativa de suicídio, devendo, por este motivo, ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento. Uma meta-análise de ensaios clínicos controlados com placebo em adultos com distúrbios psiquiátricos demonstrou um aumento do risco de comportamentos relacionados com o suicídio em doentes com menos de 25 anos a tomar antidepressivos, comparativamente aos doentes a tomar placebo.

A terapêutica medicamentosa deverá ser acompanhada de uma monitorização rigorosa, em particular nos doentes de maior risco, especialmente na fase inicial do tratamento ou na sequência de alterações posológicas. Os doentes, e os prestadores de cuidados de saúde, devem ser alertados para a necessidade de monitorização relativamente a qualquer agravamento da sua situação clínica, pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio e para procurar assistência médica imediatamente caso estes ocorram.

Disfunção sexual

Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) podem causar sintomas de disfunção sexual (ver secção 4.8). Foram notificados casos de disfunção sexual prolongada cujos sintomas persistiram apesar da descontinuação dos ISRS.

População Pediátrica

A sertralina não deve ser utilizada no tratamento de crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, exceto nos casos de doentes com perturbação obsessiva-compulsiva com 6-17 anos de idade. Foram observados com maior frequência comportamentos relacionados com o suicídio (tentativa de suicídio e ideação suicida) e hostilidade (predominantemente agressão, comportamento de oposição e cólera) em ensaios clínicos com crianças e adolescentes tratados com antidepressivos, em comparação com os que se encontravam a tomar placebo. Se, não obstante, com base na necessidade clínica, a decisão de tratamento for tomada, o doente deve ser rigorosamente monitorizado em relação ao aparecimento de sintomas suicidas.

As evidências clínicas existentes, relativamente aos dados de segurança a longo prazo em crianças e adolescentes, são limitadas e incluem efeitos no crescimento, na maturação sexual e no desenvolvimento cognitivo e comportamental. Após a comercialização foram notificados alguns casos de atraso na puberdade e no crescimento. A causalidade e relevância clínica são ainda incertas (ver na secção 5.3 os dados de segurança pré-clínica correspondentes). Os médicos devem monitorizar os doentes pediátricos em tratamento prolongado para alterações no crescimento e desenvolvimento.

Alterações hemorrágicas/hemorragia

Foram notificados casos de alterações hemorrágicas associadas à utilização de ISRSs, incluindo hemorragias cutâneas (equimoses e púrpura) e outros acontecimentos hemorrágicos como hemorragias gastrintestinais ou ginecológicas, incluindo hemorragias fatais. Recomenda-se precaução aos doentes a tomar ISRSs, em particular em uso concomitante com fármacos que tenham efeito na função plaquetária (por exemplo, anticoagulantes, antipsicóticos atípicos e

fenotiazidas, a maioria dos antidepressivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)), assim como em doentes com história de alterações hemorrágicas (ver secção 4.5).

Hiponatremia

Pode ocorrer hiponatremia como resultado do tratamento com ISRSs ou ISRNs, incluindo sertralina. Em muitos casos, a hiponatremia aparenta ser o resultado de uma síndrome de secreção inadequada de hormona antidiurética (SIHAD). Foram notificados casos de níveis séricos de sódio inferiores a 110 mmol/l. Os doentes idosos podem apresentar um risco acrescido de desenvolvimento de hiponatremia com ISRSs e ISRNs. Doentes em tratamento com diuréticos ou que estejam com depleção do volume também podem apresentar risco acrescido (ver Utilização no idoso). Deve ser considerada a suspensão da sertralina e instituição da intervenção médica adequada nos doentes com hiponatremia sintomática. Os sinais e sintomas de hiponatremia incluem cefaleia, dificuldades de concentração, compromisso da memória, confusão, fraqueza e instabilidade, o que pode levar a quedas. Os sinais e sintomas associados a casos mais graves e/ou agudos incluíram alucinações, síncope, convulsões, coma, paragem respiratória e morte.

Sintomas de privação observados na suspensão do tratamento com sertralina

Os sintomas de privação são comuns quando o tratamento é interrompido, sobretudo se for interrompido abruptamente (ver secção 4.8). Em ensaios clínicos, entre os doentes tratados com sertralina, a incidência de reações de privação notificadas foi de 23% nos que interromperam o tratamento com sertralina comparado aos 12% nos que continuaram a tomar sertralina.

O risco de sintomas de privação pode estar dependente de vários fatores, incluindo a duração e dose do tratamento e a taxa de redução da dose. As reações notificadas com maior frequência foram tonturas, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia), distúrbios do sono (incluindo insónia e sonhos intensos), agitação ou ansiedade, náuseas e/ou vômitos, tremor e cefaleia. Estes sintomas são, geralmente, ligeiros a moderados; contudo, em alguns doentes podem ser de intensidade grave. Ocorrem, normalmente, nos primeiros dias após a suspensão do tratamento, contudo houve notificações muito raras destes sintomas em doentes que falharam uma dose inadvertidamente.

Estes sintomas são, geralmente, limitados e normalmente resolvem-se em 2 semanas, podendo ser prolongados (2-3 meses ou mais) em alguns indivíduos. Portanto, aquando da interrupção do tratamento, é recomendada a diminuição gradual da sertralina por um período de algumas semanas ou meses, conforme as necessidades do doente (ver secção 4.2).

Acatísia/instabilidade psicomotora

A utilização de sertralina tem sido associada a desenvolvimento de acatísia, caracterizado por uma instabilidade desagradável subjetiva ou perturbadora e necessidade de movimento, muitas vezes acompanhada por uma incapacidade de sentar ou permanecer quieto. A probabilidade de ocorrência é maior nas primeiras semanas de tratamento. O aumento da dose pode ser prejudicial nos doentes que desenvolvem estes sintomas.

Disfunção hepática

A sertralina é extensivamente metabolizada pelo fígado. Um estudo farmacocinético de doses múltiplas em doentes com cirrose hepática ligeira, estável, demonstrou um prolongamento da semivida de eliminação e uma AUC e Cmax aproximadamente três vezes superior em comparação com indivíduos saudáveis. Não foram observadas diferenças significativas na ligação às proteínas plasmáticas entre os dois grupos. A utilização da sertralina em doentes com doença hepática deve ser feita com precaução. Em doentes com disfunção hepática, deve ser considerada a utilização de uma dose menor ou menos frequente. A sertralina não deve ser utilizada em doentes com disfunção hepática grave (ver secção 4.2).

Disfunção renal

A sertralina é extensivamente metabolizada, sendo a excreção do fármaco inalterado na urina uma via menor de eliminação. Em estudos de doentes com disfunção renal ligeira a moderada (depuração da creatinina 30-60 ml/min), ou moderada a grave (depuração da creatinina 10-29 ml/min) os parâmetros farmacocinéticos de doses múltiplas (AUC₀₋₂₄ ou C_{max}) não foram significativamente diferentes quando comparados com os grupos de controlo. Não é necessário qualquer ajuste na dose de sertralina a administrar em função do grau de disfunção renal.

Utilização no idoso

Mais de 700 doentes idosos (> 65 anos) participaram em ensaios clínicos. O padrão e a incidência de reações adversas nos idosos foram semelhantes aos dos doentes mais jovens.

Os ISRSs e os ISRNs, incluindo sertralina foram, contudo, associados a casos de hiponatremia clinicamente significativa em doentes idosos, que poderão apresentar um risco acrescido para este acontecimento adverso (ver Hiponatremia na secção 4.4).

Diabetes

Em doentes com diabetes, o tratamento com ISRSs pode alterar o controlo glicémico. As doses de insulina e/ou medicamentos hipoglicemiantes orais poderão necessitar de ajuste posológico.

Terapia electroconvulsiva (TEC)

Não existem estudos clínicos que estabeleçam os riscos ou os benefícios da utilização combinada de TEC e sertralina.

Sumo de toranja

A administração de sertralina com sumo de toranja não é recomendada (ver secção 4.5).

Interferência com testes de rastreio na urina

Têm sido notificados casos de resultados falsos-positivos em testes de rastreio na urina por imunoensaio para as benzodiazepinas em doentes a tomar sertralina. Isto deve-se à falta de especificidade dos testes de rastreio. Podem ser esperados resultados falsos-positivos durante vários dias após a interrupção do tratamento com sertralina. Os testes confirmatórios, tais como cromatografia gasosa /espectrometria de massa, irão distinguir a sertralina das benzodiazepinas.

Glaucoma de ângulo fechado

Os ISRS, incluindo a sertralina, podem ter um efeito no tamanho da pupila resultando em midríase. Este efeito midriático tem o potencial de reduzir o ângulo do olho, resultando num aumento da pressão intraocular e em glaucoma de ângulo fechado, sobretudo em doentes com predisposição. Portanto, a sertralina deve ser utilizada com precaução em doentes com glaucoma de ângulo fechado ou história de glaucoma.

Concentrado para solução oral de sertralina

O concentrado para solução oral de sertralina contém 12% de etanol (ver secções 4.3 e 4.5), glicerol e butilhidroxitolueno.

Etanol: o conteúdo alcoólico deve ser tido em consideração em doentes que sofrem de disfunção hepática, alcoolismo, epilepsia, doença ou trauma cerebral, e em mulheres grávidas e crianças.

Butilhidroxitolueno: pode causar irritação dos olhos, pele e membranas mucosas.

Glicerol: em doses elevadas, pode causar cefaleia, dor abdominal e diarreia.

Sensibilidade ao látex

O recipiente do concentrado para solução oral de sertralina contém látex e pode causar reações alérgicas graves.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Contraindicados

Inibidores da Monoaminoxidase

IMAO irreversíveis (por exemplo selegilina)

A sertralina não deve ser utilizada em tratamento concomitante com IMAOs irreversíveis como a selegilina. O tratamento com sertralina não deve ser iniciado no período de, pelo menos, 14 dias após a suspensão do tratamento com um IMAO irreversível. A sertralina deve ser suspensa, pelo menos, 7 dias antes do início do tratamento com um IMAO irreversível (ver secção 4.3).

Inibidor seletivo da MAO-A reversível (moclobemida)

Devido ao risco de síndrome serotoninérgica, a utilização concomitante de sertralina e um IMAO reversível e seletivo, como a moclobemida, não deve ser efetuada. Após o tratamento com um IMAO reversível, pode ser feito um período de interrupção inferior a 14 dias antes do início do tratamento com sertralina. Recomenda-se a suspensão da sertralina, pelo menos, 7 dias antes do início do tratamento com um IMAO reversível (ver secção 4.3).

IMAO reversível não seletivo (linezolida)

O antibiótico linezolida é um IMAO reversível e não seletivo fraco e não deve ser administrado a doentes tratados com sertralina (ver secção 4.3).

Foram notificadas reações adversas graves em doentes que tinham suspenso um IMAO (por exemplo, azul de metileno) recentemente e iniciado o tratamento com sertralina, ou em tratamento recente com sertralina interrompida antes do início do tratamento com IMAO. Estas reações incluíram tremor, mioclonia, diaforese, náusea, vómitos, rubor, tonturas e hipertermia com características semelhantes às da síndrome maligna dos neurolépticos, convulsões e morte.

Pimozida

Foi demonstrado aumento dos níveis de pimozida, de aproximadamente 35%, num estudo de utilização deste fármaco em dose baixa única (2 mg). Este aumento não foi associado a alterações no ECG. No entanto, dado o estreito índice terapêutico da pimozida e uma vez que o mecanismo desta interação é desconhecido, a administração concomitante de sertralina e pimozida é contraíndicada (ver secção 4.3).

A administração concomitante com a sertralina não é recomendada

Depressores do SNC e álcool

Em indivíduos saudáveis, a administração concomitante de sertralina na dose diária de 200 mg não potenciou os efeitos do álcool, carbamazepina, haloperidol ou fenitoína, sobre o desempenho cognitivo e psicomotor; contudo, não é recomendada a administração concomitante de sertralina e álcool.

Outros fármacos serotoninérgicos

Ver secção 4.4.

É recomendada precaução com fentanilo (utilizado em anestesia geral ou no tratamento da dor crónica), outros fármacos serotoninérgicos (incluindo outros antidepressivos serotoninérgicos, anfetaminas, triptanos), e com outros fármacos opiáceos.

Precauções especiais

Fármacos que prolongam o intervalo QT

O risco de prolongamento do QTc e/ou arritmias ventriculares (por ex. TdP) pode ser aumentado com a utilização concomitante de outros fármacos que prolongam o intervalo QTc (por ex. alguns antipsicóticos e antibióticos) (ver secções 4.4 e 5.1).

Lítio

Num ensaio clínico controlado com placebo, efetuado em voluntários saudáveis, a administração concomitante de sertralina e lítio não alterou a farmacocinética do lítio, embora tenha resultado num aumento do tremor relativamente ao placebo, indicando, assim, a existência de uma possível interação farmacodinâmica. Os doentes devem ser adequadamente monitorizados aquando da administração concomitante de sertralina e lítio.

Fenitoína

Um ensaio clínico controlado com placebo, efetuado em voluntários saudáveis, sugeriu que a administração crónica de 200 mg/dia de sertralina não causa inibição clinicamente importante no metabolismo da fenitoína. No entanto, como algumas notificações resultaram de elevada exposição à fenitoína em doentes a utilizar sertralina, recomenda-se a monitorização das concentrações plasmáticas de fenitoína após o início da terapêutica com sertralina, com ajustes adequados da dose de fenitoína. Além disso, a administração concomitante de fenitoína pode provocar uma redução dos níveis plasmáticos de sertralina. Não se pode excluir que outros indutores do CYP3A4, como por exemplo, fenobarbital, carbamazepina, hipericão, rifampicina possam causar uma redução nos níveis plasmáticos de sertralina.

Triptanos

Durante o período de pós-comercialização foram notificados casos raros de fraqueza, hiperreflexia, descoordenação, confusão, ansiedade e agitação após a administração de sertralina e sumatriptano. Os sintomas da síndrome serotoninérgica também podem ocorrer com outros medicamentos da mesma classe (triptanos). Se a terapêutica concomitante de sertralina e triptanos é clinicamente necessária, aconselha-se a observação adequada do doente (ver secção 4.4).

Varfarina

A administração concomitante de sertralina, na dose diária de 200 mg, com varfarina, resultou num pequeno, mas estatisticamente significativo, aumento no tempo de protrombina, o que pode em alguns casos raros desequilibrar o valor de INR. Assim, o tempo de protrombina deve ser cuidadosamente monitorizado quando se inicia ou interrompe a terapêutica com a sertralina.

Outras interações medicamentosas, digoxina, atenolol, cimetidina

A administração concomitante com cimetidina causou uma diminuição substancial na depuração da sertralina. Desconhece-se o significado clínico destas alterações. A sertralina não teve efeito na atividade bloqueadora beta-adrenérgica do atenolol. Não se observaram interações da sertralina, na dose diária de 200 mg, com a digoxina.

Fármacos que afetam a função plaquetária

O risco de hemorragia pode ser aumentado quando fármacos com efeito na função plaquetária (por exemplo AINEs, ácido acetilsalicílico e ticlopidina), ou outros fármacos que possam aumentar o risco de hemorragia são administrados concomitantemente com ISRSs, incluindo sertralina (ver secção 4.4).

Bloqueadores Neuromusculares

Os ISRSs podem reduzir a atividade colinésterásica plasmática resultando no prolongamento da ação bloqueadora neuromuscular do mivacúrio ou de outros bloqueadores neuromusculares.

Fármacos metabolizados pelo citocromo P450

A sertralina pode atuar como um inibidor ligeiro a moderado de CYP 2D6. A administração crónica com 50 mg diários de sertralina mostrou um aumento moderado (média 23%-37%) dos níveis plasmáticos de desipramina (um marcador da atividade da isoenzima CYP 2D6) no estado estacionário. Podem ocorrer interações clinicamente significativas com outros substratos da CYP 2D6 que tenham um índice terapêutico estreito, tal como antiarrítmicos de classe 1C como a propafenona e a flecainida, ATCs e antipsicóticos típicos, sobretudo com doses elevadas de sertralina.

A sertralina não atua como inibidor da CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19, e CYP 1A2 em grau clinicamente significativo. Tal foi confirmado por estudos de interação *in vivo* com substratos da CYP 3A4 (cortisol endógeno, carbamazepina, terfenadina, alprazolam), substrato diazepam da CYP 2C19 e substratos tolbutamida, glibenclamida e fenitoína da CYP 2C9. Estudos *in vitro* indicam que a sertralina tem pouco, ou nenhum, potencial para inibir a CYP 1A2.

A ingestão diária de três copos de sumo de toranja aumentou os níveis plasmáticos de sertralina em aproximadamente 100% num estudo cruzado em oito indivíduos japoneses saudáveis. Portanto, a ingestão de sumo de toranja deve ser evitada durante o tratamento com sertralina (ver secção 4.4).

Com base num estudo de interação com sumo de toranja, não pode ser excluída a possibilidade da administração concomitante de sertralina com inibidores potentes do CYP3A4, tais como, inibidores da protease, cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina e nefazodona, resultar num aumento ainda maior na exposição à sertralina. Isto também se aplica aos inibidores moderados do CYP3A4, tais como, aprepitant, eritromicina, fluconazol, verapamilo e diltiazem. A toma de inibidores potentes do CYP3A4 deve ser evitada durante o tratamento com sertralina.

Os níveis plasmáticos de sertralina são aumentados em cerca de 50% nos metabolizadores fracos do CYP 2C19 comparativamente aos metabolizadores rápidos (ver secção 5.2). A interação com inibidores potentes do CYP 2C19, por exemplo, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoxetina, fluvoxamina, não pode ser excluída.

Concentrado para solução oral de sertralina e dissulfiram

O concentrado para solução oral contém uma pequena quantidade de álcool. A ingestão de etanol irá resultar numa reação adversa com o dissulfiram, enquanto persistirem níveis séricos de dissulfiram, ou enquanto a atividade da acetilaldeído desidrogenase estiver diminuída. Dependendo da função hepática, este efeito poderá verificar-se até duas semanas após a toma da última dose de dissulfiram, embora uma semana seja a duração mais comum a esperar com doses normais. Portanto, o concentrado para solução oral de sertralina não deverá ser administrado concomitantemente com dissulfiram, nem nos 14 dias seguintes após a suspensão do tratamento com dissulfiram (ver secções 4.3 e 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem estudos bem controlados na mulher grávida. Contudo, uma quantidade substancial de dados não revelou evidência de indução de malformações congénitas provocadas pela sertralina. Os estudos em animais revelaram evidência de efeitos na reprodução, provavelmente devido a toxicidade materna causada pela ação farmacodinâmica do composto e/ou ação farmacodinâmica direta do composto no feto (ver secção 5.3).

Têm sido notificados sintomas, compatíveis com as reações de privação, em alguns recém-nascidos, cujas mães estiveram medicadas com sertralina durante a gravidez. Este fenómeno foi igualmente observado com outros antidepressivos ISRSs. A sertralina não é recomendada durante a gravidez, a menos que a condição clínica da mulher pressuponha um benefício do tratamento superior ao risco potencial.

Os recém-nascidos devem ser observados caso a utilização de sertralina se mantenha nas fases finais da gravidez, em particular no terceiro trimestre. Os seguintes sintomas podem ocorrer nos recém-nascidos após utilização materna de sertralina nas fases finais da gravidez: sofrimento respiratório, cianose, apneia, convulsões, temperatura instável, dificuldades de alimentação, vômito, hipoglicemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, tremor, inquietação, irritabilidade,

letargia, choro constante, sonolência e dificuldade em adormecer. Estes sintomas podem ser devidos a efeitos serotoninérgicos ou sintomas de privação. Na maioria dos casos as complicações começaram imediatamente ou pouco depois (<24 horas) do parto.

Os dados epidemiológicos têm sugerido que a utilização de ISRSs na gravidez, sobretudo no final da gravidez, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido (HPPN). O risco observado foi de aproximadamente 5 casos por 1000 gravidezes. Na população em geral ocorrem 1 a 2 casos de HPPN por 1000 gravidezes.

Amamentação

Os dados publicados relativamente aos níveis de sertralina no leite materno revelam a excreção de pequenas quantidades de sertralina e do seu metabolito N-desmetilsertralina no leite. De um modo geral, foram encontrados níveis séricos negligenciáveis ou indetetáveis em bebés, com exceção de um bebé com níveis séricos de cerca de 50% do nível materno (mas sem um efeito considerável na saúde deste bebé). Até à data, não foram notificados efeitos adversos na saúde de bebés amamentados por mulheres que utilizem sertralina, contudo o risco não pode ser excluído. A utilização em mulheres a amamentar não é recomendado exceto se, de acordo com a decisão do médico, o benefício for superior ao risco.

Fertilidade

Os dados em animais não demonstraram um efeito da sertralina nos parâmetros de fertilidade (ver secção 5.3).

Notificações de casos humanos com alguns ISRSs têm demonstrado que um efeito na qualidade do esperma é reversível.

Até à data não foi observado impacto na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os estudos clínicos farmacológicos demonstraram que a sertralina não afeta o desempenho psicomotor. Contudo, como os fármacos psicotrópicos podem afetar as capacidades mentais e físicas necessárias para a realização de tarefas potencialmente perigosas, como seja a condução ou o uso de máquinas, os doentes devem ser avisados dessa possibilidade.

4.8 Efeitos indesejáveis

O efeito indesejável mais frequente é náusea. No tratamento da perturbação de ansiedade social, ocorreu disfunção sexual (falência ejaculatória) em 14% dos homens a tomar sertralina vs 0% com placebo. Estes efeitos indesejáveis são dependentes da dose e são, frequentemente, de natureza transitória com a continuação do tratamento.

O perfil de efeitos indesejáveis frequentemente observado em ensaios clínicos em dupla ocultação, controlados com placebo, em doentes com POC, perturbação de pânico, PTSD e perturbação de ansiedade social foi semelhante ao observado em ensaios clínicos efetuados em doentes com depressão.

A *Tabela 1* apresenta as reações adversas observadas a partir da experiência pós-comercialização (frequência desconhecida) e ensaios clínicos controlados com placebo (compreendendo um total de 2542 doentes no grupo da sertralina e 2145 no grupo placebo) na depressão, POC, perturbação de pânico, PTSD e perturbação de ansiedade social. Algumas das reações adversas listadas na *Tabela 1* podem diminuir em intensidade e frequência com a continuação do tratamento e não levam, geralmente, à cessação do tratamento.

Tabela 1: Reações Adversas

Frequência de reações adversas observadas em ensaios clínicos controlados com placebo na depressão, POC, perturbação de pânico, PTSD e perturbação de ansiedade social. Análise conjunta e experiência pós-comercialização (frequência desconhecida).

Classe de sistemas de órgãos	Muito Frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100, <1/10)	Pouco Frequentes (≥1/1.000, <1/100)	Raros (≥1/10.000, <1/1.000)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações		infecção das vias respiratórias superiores, faringite, rinite	gastroenterite, otite média	diverticulite§	
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)			neoplasia		
Doenças do sangue e do sistema linfático				linfadenopatia, trombocitopenia*§, leucopenia*§	
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade*, alergia sazonal*	reação anafilactóide*	
Doenças endócrinas			hipotiroidismo*	hiperprolactinemia*§, secreção inapropriada da hormona antidiurética*§	
Doenças do metabolismo e da nutrição		apetite diminuído, apetite aumentado*		hipercolesterolemia, diabetes mellitus*, hipoglicemia*, hiperglicemia*§, hiponatremia*§	
Perturbações do foro psiquiátrico	insónia	ansiedade*, depressão*, agitação*, diminuição da libido*, nervosismo, despersonalização, pesadelos, bruxismo*	ideação/comportamento suicida, perturbação psicótica*, pensamentos anómalos, apatia, alucinação*, agressão*, euforia*, paranóia	perturbação de conversão*§, paroníria*§, farmacodependência, sonambulismo, ejaculação precoce	
Doenças do sistema nervoso	tonturas, cefaleia*, sonolência	tremor, perturbações do movimento (incluindo sintomas extrapiramidais, tais como hipercinesia, hipertonia, distonia, bruxismo ou alteração da marcha), parestesia*, hipertonia*,	amnésia, hipoestesia*, contrações musculares involuntárias*, síncope*, hipercinesia*, enxaqueca*, convulsões*, tonturas posturais, alterações da coordenação, perturbação da fala	coma*, acatisia (ver secção 4.4), discinesia, hiperestesia, espasmo cerebrovascular (incluindo síndrome de vasoconstricção cerebral reversível e síndrome de Call-Fleming)*§, instabilidade psicomotora*§ (ver secção 4.4), perturbação sensorial, coreoatetose§, foram também relatados sinais e	

Tabela 1: Reações Adversas

Frequência de reações adversas observadas em ensaios clínicos controlados com placebo na depressão, POC, perturbação de pânico, PTSD e perturbação de ansiedade social. Análise conjunta e experiência pós-comercialização (frequência desconhecida).

Classe de sistemas de órgãos	Muito Frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100, <1/10)	Pouco Frequentes (≥1/1.000, <1/100)	Raros (≥1/10.000, <1/1.000)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
		perturbação da atenção, disgeusia		sintomas associados à síndrome serotoninérgica* ou síndrome maligna dos neurolépticos: em alguns casos associados à utilização concomitante de fármacos serotoninérgicos, incluindo agitação, confusão, diaforese, diarreia, febre, hipertensão, rigidez e taquicardia§	
Afeções oculares		perturbações visuais*	midríase*	escotomas, glaucoma, diplopia, fotofobia, hifema*§, pupilas desiguais*§, visão alterada§, distúrbio lacrimal	maculopatia
Afeções do ouvido e do labirinto		acufenos*	otalgia		
Cardiopatias		palpitações*	taquicardia*, cardiopatia	enfarte do miocárdio*§, torsade de pointes*§ (ver secções 4.4, 4.5 e 5.1), bradicardia, prolongamento do QTc* (ver secções 4.4, 4.5 e 5.1)	
Vasculopatias		afrontamentos*	alterações hemorrágicas (tais como hemorragia gastrointestinal)*, hipertensão*, rubor, hematúria*	isquemia periférica	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		bocejar*	dispneia, epistaxe*, broncoespasmo*	hiperventilação, doença pulmonar intersticial*§, laringoespasmo, disfonia, estridor*§, hipoventilação, soluços	
Doenças gastrointestinais	náuseas, diarreia,	dispepsia, obstipação*, dor	melena, anomalia dentária, esofagite,	ulceração da boca, pancreatite*§,	

Tabela 1: Reações Adversas

Frequência de reações adversas observadas em ensaios clínicos controlados com placebo na depressão, POC, perturbação de pânico, PTSD e perturbação de ansiedade social. Análise conjunta e experiência pós-comercialização (frequência desconhecida).

Classe de sistemas de órgãos	Muito Frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100, <1/10)	Pouco Frequentes (≥1/1.000, <1/100)	Raros (≥1/10.000, <1/1.000)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
	xerostomia	abdominal*, vômitos*, flatulência	glossite, hemorroidas, hipersecreção salivar, disfagia, eructação, afecções da língua	hematoquesia, ulceração da língua, estomatite	
Afecções hepatobiliares				alteração da função hepática, acontecimentos hepáticos graves (incluindo hepatite, icterícia e insuficiência hepática)	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		hiperidrose, erupção cutânea*	edema periorbital*, urticária*, alopecia*, prurido*, púrpura*, dermatite, pele seca, edema facial, suores frios	notificações raras de reações cutâneas adversas graves (RCAG): p. ex., síndrome de Stevens-Johnson* e necrólise epidérmica*§, reação cutânea*§, fotossensibilidade§, angioedema, alteração da textura do cabelo, odor cutâneo alterado, dermatite bolhosa, erupção folicular	
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		dorsalgia, artralgia*, mialgia	osteoartrite, espasmos musculares, câibras musculares*, fraqueza muscular	rabdomiólise*§, afecções ósseas	trismo*
Doenças renais e urinárias			polaquíúria, afecções da micção, retenção urinária, incontinência urinária*, poliúria, noctúria	hesitação urinária*, oligúria	
Doenças dos órgãos genitais e da mama	falência ejaculatória	menstruação irregular*, disfunção eréctil	disfunção sexual (ver secção 4.4), menorragia, hemorragia	galactorreia*, vulvovaginite atrófica, corrimento genital, balanopostite*§,	

Tabela 1: Reações Adversas					
Frequência de reações adversas observadas em ensaios clínicos controlados com placebo na depressão, POC, perturbação de pânico, PTSD e perturbação de ansiedade social. Análise conjunta e experiência pós-comercialização (frequência desconhecida).					
Classe de sistemas de órgãos	Muito Frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100, <1/10)	Pouco Frequentes (≥1/1.000, <1/100)	Raros (≥1/10.000, <1/1.000)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
			vaginal, disfunção sexual feminina (ver secção 4.4)	ginecomastia*, priapismo*	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	fadiga*	mal-estar geral*, dor torácica*, astenia*, pirexia*	edema periférico*, calafrios, alterações na marcha*, sede	hérnia, tolerância a fármacos diminuída	
Exames complementares de diagnóstico		aumento do peso*	aumento da alanina aminotransferase*, aumento da aspartato aminotransferase*, diminuição do peso*	aumento do colesterol sérico*, alterações de resultados laboratoriais clínicos, esperma anormal, alteração da função plaquetária*§	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		lesões			
Procedimentos cirúrgicos e médicos				procedimento de vasodilatação	
* RAM identificadas após a comercialização § Frequência das RAM representadas pelo limite superior estimado do intervalo de confiança de 95% utilizando a “Regra dos 3”.					

Sintomas de privação observados na suspensão do tratamento com sertralina

A interrupção do tratamento com sertralina (sobretudo quando abrupta) leva frequentemente a sintomas de privação. As reações notificadas com maior frequência são tonturas, perturbações sensoriais (incluindo parestesia), perturbações do sono (incluindo insónia e sonhos intensos), agitação ou ansiedade, náuseas e/ou vômitos, tremor e cefaleia. Estes sintomas são, geralmente, ligeiros a moderados; contudo, em alguns doentes podem ser de intensidade grave e/ou prolongados. Portanto, quando já não é necessário o tratamento com sertralina, a suspensão do tratamento deve ser efetuada através da diminuição gradual da dose (ver secções 4.2 e 4.4).

População idosa

Os ISRSs ou ISRNs incluindo a sertralina foram associados a casos clinicamente significativos de hiponatremia em doentes idosos, que podem apresentar maior risco para este acontecimento adverso (ver secção 4.4).

População pediátrica

Em mais de 600 doentes tratados com sertralina, o perfil geral de reações adversas foi, globalmente similar ao observado em estudos com adultos. As reações adversas seguintes foram notificadas em ensaios clínicos controlados (n=281 doentes tratados com sertralina):

Muito frequentes ($\geq 1/10$): cefaleia (22%), insónia (21%), diarreia (11%), náuseas (15%).

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): dor torácica, mania, pirexia, vómitos, anorexia, labilidade emocional, agressão, agitação, nervosismo, perturbações na atenção, tonturas, hipercinesia, enxaqueca, sonolência, tremor, perturbações visuais, xerostomia, dispepsia, pesadelos, cansaço, incontinência urinária, erupção cutânea, acne, epistaxe, flatulência.

Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): prolongamento do intervalo QT no ECG (ver secções 4.4, 4.5 e 5.1), tentativa de suicídio, convulsões, sintomas extrapiramidais, parestesia, depressão, alucinação, púrpura, hiperventilação, anemia, alteração da função hepática, aumento da alanina aminotransferase, cistite, herpes simplex, otite externa, otalgia, dor ocular, midríase, mal-estar geral, hematúria, erupção cutânea pustular, rinite, lesões, diminuição do peso, espasmos musculares, sonhos anómalos, apatia, albuminúria, polaquiúria, poliúria, dor na mama, alterações menstruais, alopecia, dermatite, afeções da pele, odor cutâneo alterado, urticária, bruxismo, afrontamentos.

Frequência desconhecida: enurese.

Efeitos de classe

Estudos epidemiológicos, sobretudo realizados em doentes com 50 anos de idade e mais velhos, demonstraram um risco acrescido de fraturas ósseas em doentes em tratamento com ISRSs e antidepressivos tricíclicos. O mecanismo que leva a esse risco é desconhecido.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Toxicidade

A sertralina tem uma margem de segurança dependente da população e/ou medicação concomitante. Foram descritos casos fatais de sobredosagem com apenas sertralina, ou em associação com outros fármacos e/ou álcool. Portanto, qualquer sobredosagem deve ser tratada rapidamente.

Sintomas

Os sintomas de sobredosagem incluem efeitos secundários mediados pela serotonina, tais como sonolência, alterações gastrointestinais (por ex. náuseas e vómitos), taquicardia, tremor, agitação e tonturas. Foram notificados casos de coma, embora menos frequentemente.

Após sobredosagem com sertralina, foram notificados casos de prolongamento QTc/Torsades de Pointes; recomenda-se, portanto, uma monitorização ECG em todas as ingestões de sobredosagem de sertralina (ver secções 4.4, 4.5 e 5.1).

Tratamento

Não existem antídotos específicos para a sertralina. É recomendado estabelecer e manter uma via aérea e, se necessário, assegurar uma adequada oxigenação e ventilação. O carvão ativado, o qual pode ser utilizado com um catártico, pode ser tanto ou mais eficaz que a lavagem gástrica e deverá ser considerado no tratamento da sobredosagem. A indução da emese não é recomendada. Recomenda-se a monitorização dos sinais vitais e cardíacos (por ex. ECG), bem como medidas gerais sintomáticas e de suporte.

Devido ao grande volume de distribuição da sertralina, a diurese forçada, a diálise, a hemoperfusão e a transfusão de substituição não deverão trazer benefício.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.3 - Sistema Nervoso Central. Psicofármacos. Antidepressores, código ATC: N06A B06

Mecanismo de ação

A sertralina é um inibidor potente e específico da recaptação neuronal da serotonina (5-HT) in vitro, o que resulta na potenciação dos efeitos 5-HT em animais. Tem, somente, um efeito muito fraco na recaptação neuronal da noradrenalina e dopamina. Em doses clínicas a sertralina bloqueia a recaptação da serotonina a nível das plaquetas humanas. Nos animais, a sertralina é destituída de atividade estimulante, sedativa ou anticolinérgica, bem como de cardiotoxicidade. Em estudos controlados com voluntários saudáveis, a sertralina não causou sedação e não interferiu com o desempenho psicomotor. De acordo com a sua inibição seletiva da recaptação da 5-HT, a sertralina não reforça a atividade catecolaminérgica. A sertralina não tem nenhuma afinidade para os recetores muscarínicos (colinérgicos), serotoninérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos, GABA ou benzodiazepínicos. A administração crónica de sertralina em animais associa-se a uma hiporegulação dos recetores cerebrais da noradrenalina, tal como se observa com outros fármacos clinicamente eficazes para tratamento da depressão e da POC.

A sertralina não revelou qualquer potencial de abuso. Num estudo aleatorizado, comparativo, em dupla ocultação e controlado com placebo, em que se avaliou a probabilidade de desenvolvimento de abuso com a sertralina, alprazolam e d-anfetamina no ser humano, a sertralina não produziu efeitos subjetivos positivos indicativos de potencial de abuso. Pelo contrário, o alprazolam e a d-anfetamina foram classificados com valores significativamente superiores ao placebo no que concerne às medidas de apetência pelo fármaco, euforia e potencial de abuso. A sertralina não produziu a estimulação nem a ansiedade associadas à d-anfetamina, nem a sedação ou a disfunção psicomotora associadas ao alprazolam. A sertralina não funciona como reforço positivo no macaco rhesus treinado para autoadministração de cocaína, nem substitui, como estímulo discriminativo, a d-anfetamina ou o fenobarbital no macaco rhesus.

Eficácia e segurança clínicas

Depressão Major

Um estudo que envolveu doentes com depressão que responderam no final de uma fase de tratamento aberto inicial de 8 semanas com sertralina 50-200 mg/dia. Estes doentes (n = 295) foram aleatorizados para seguimento durante 44 semanas com sertralina 50-200 mg/dia, em

dupla ocultação, ou placebo. Foi observada uma menor taxa de recaída, estatisticamente significativa, nos doentes a tomar sertralina comparativamente aos que tomavam placebo. A dose média para os doentes que terminaram o estudo foi de 70 mg / dia. A % de doentes que respondem (definida como aqueles doentes que não sofreram recaída) para os braços sertralina e placebo foi 83,4% e 60,8%, respetivamente.

Perturbação de Stress Pós-traumático (PTSD)

Os dados combinados de 3 estudos na PTSD, na população em geral, demonstrou uma menor taxa de resposta em indivíduos do sexo masculino comparativamente aos do sexo feminino. Nos dois ensaios positivos na população em geral, as taxas de resposta do sexo masculino e feminino tratados com sertralina vs placebo foram similares (sexo feminino: 57,2% vs 34,5%; sexo masculino: 53,9% vs 38,2%). O número total de doentes do sexo masculino e feminino dos ensaios na população em geral foi de 184 e 430, respetivamente, pelo que os resultados nos indivíduos do sexo feminino são mais robustos e os indivíduos do sexo masculino foram associados a outras variáveis iniciais (maior abuso de substâncias, maior duração, origem do trauma, etc) que foram correlacionadas com diminuição do efeito.

Eletrofisiologia cardíaca

Num estudo exaustivo e dedicado do QTc, realizado no estado estacionário para exposições supraterapêuticas em voluntários saudáveis (tratados com 400 mg/dia, o dobro da dose diária máxima recomendada), o limite superior do IC de 90% bilateral para a diferença média dos mínimos quadrados emparelhada para o tempo do QTcF entre a sertralina e o placebo (11,666 msec) foi superior ao limiar predefinido de 10 msec no ponto temporal pós-dose das 4 horas. A análise da exposição-resposta indicou uma relação ligeiramente positiva entre o QTcF e as concentrações plasmáticas de sertralina (0,036 msec [ng/ml]; $p < 0,0001$). Com base no modelo de resposta à exposição, o limiar para um prolongamento clinicamente significativo do QTcF (ou seja, para que o IC de 90% previsto exceda os 10 msec) é, pelo menos, 2,6 vezes superior à Cmax média (86 ng/ml) após a dose recomendada mais elevada de sertralina (200 mg/dia) (ver secções 4.4, 4.5, 4.8 e 4.9).

POC pediátrica

A segurança e eficácia da sertralina (50-200 mg/dia) foram examinadas no tratamento, em ambulatório, de crianças (6-12 anos de idade) e adolescentes (13-17 anos de idade) não-deprimidos com perturbação obsessiva compulsiva (POC). Após uma semana de placebo em ocultação, os doentes foram aleatorizados para doze semanas de tratamento com dose flexível de sertralina ou placebo. As crianças (6-12 anos) iniciaram o tratamento com a dose de 25 mg. Os doentes aleatorizados para a sertralina apresentaram uma melhoria significativamente superior do que aqueles aleatorizados para o placebo nas escalas Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS ($p=0,005$), NIMH Global Obsessive Compulsive Scale ($p=0,019$) e CGI Improvement ($p=0,002$). Adicionalmente, foi observada uma tendência para uma melhoria superior no grupo da sertralina do que no grupo placebo na escala CGI Severity ($p=0,089$). Na CY-BOCs os valores médios iniciais e a alteração em relação aos valores iniciais para o grupo placebo foram $22,25 \pm 6,15$ e $-3,4 \pm 0,82$, respetivamente, enquanto que para o grupo da sertralina os valores médios iniciais e a alteração em relação aos valores iniciais para o grupo placebo foram $23,36 \pm 4,56$ e $-6,8 \pm 0,87$, respetivamente. Numa análise post-hoc, os doentes que respondem, definidos como os doentes com uma diminuição de 25%, ou superior, na CY-BOCs (a medida primária de eficácia) desde o valor inicial até ao endpoint, representaram 53% dos doentes tratados com sertralina, comparativamente a 37% dos doentes tratados com placebo ($p=0,03$).

Não existem dados de segurança e eficácia em utilização prolongada para esta população pediátrica.

População pediátrica

Não estão disponíveis dados relativos a crianças com idade inferior a 6 anos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

No ser humano, após dose oral única diária, de 50 a 200 mg durante 14 dias, as concentrações plasmáticas máximas de sertralina ocorrem cerca de 4,5 a 8,4 horas após a administração do fármaco. Os alimentos não alteram, de forma significativa, a biodisponibilidade dos comprimidos de sertralina.

Os alimentos não alteram, de forma significativa, a biodisponibilidade do concentrado para solução oral de sertralina.

Distribuição

Aproximadamente 98% do fármaco circulante está ligado às proteínas plasmáticas.

Biotransformação

A sertralina sofre extenso metabolismo hepático de primeira passagem.

Com base nos dados clínicos e in-vitro, pode-se concluir que a sertralina é metabolizada por múltiplas vias incluindo CYP 3A4, CYP 2C19 (ver secção 4.5) e CYP 2B6. A sertralina e o seu metabolito principal desmetilsertralina são também substratos da glicoproteína-P in-vitro.

Eliminação

A semivida média da sertralina é, aproximadamente, 26 horas (22-36 horas). Consistente com a semivida de eliminação terminal, existe uma acumulação de aproximadamente duas vezes até se obterem as concentrações no estado estacionário, o qual é atingido após uma semana de doses únicas diárias.

A semivida da N-desmetilsertralina é de 62 a 104 horas. A sertralina e a N-desmetilsertralina são ambas extensivamente metabolizadas no ser humano e os metabolitos resultantes são excretados nas fezes e na urina em partes iguais. Apenas uma pequena quantidade (<0,2%) de sertralina inalterada é excretada na urina.

Linearidade/Não linearidade

A sertralina apresenta uma farmacocinética proporcional à dose no intervalo entre 50 mg e 200 mg.

Farmacocinética em grupos específicos de doentes

População pediátrica com POC

A farmacocinética da sertralina foi estudada em 29 doentes pediátricos com 6-12 anos de idade e 32 adolescentes com 13-17 anos de idade. Foi efetuada a titulação gradual para uma dose diária de 200 mg em 32 dias, quer com uma dose inicial de 25 mg e incrementos graduais, quer com uma dose inicial de 50 mg ou incrementos. Os esquemas posológicos de 25 mg e 50 mg foram igualmente tolerados. No estado estacionário para a dose de 200 mg, os níveis plasmáticos de sertralina no grupo 6-12 anos de idade foram, aproximadamente, 35% superiores comparativamente ao grupo 13-17 anos de idade, e 21% superior comparativamente ao grupo adulto de referência. Não foram observadas diferenças significativas entre rapazes e raparigas relativamente à depuração. Nas crianças, é recomendada uma dose inicial baixa e incrementos graduais de 25 mg, sobretudo naquelas com baixo peso corporal. Nos adolescentes a administração pode ser semelhante à dos adultos.

Adolescentes e idosos

O perfil farmacocinético nos adolescentes ou nos idosos não é significativamente diferente do observado nos adultos com idades entre os 18 e 65 anos.

Insuficiência hepática

Em doentes com dano hepático, a semivida da sertralina é prolongada e a AUC encontra-se aumentada em três vezes (ver secções 4.2 e 4.4).

Disfunção renal

Em doentes com disfunção renal moderada a grave, não foi observada acumulação significativa de sertralina.

Farmacogenómica

Os níveis plasmáticos de sertralina foram 50% superiores nos metabolizadores fracos do CYP 2C19 comparativamente aos metabolizadores extensivos. O significado clínico não é claro, e os doentes requerem titulação da dose com base na resposta clínica.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e carcinogenicidade. Os estudos de toxicidade reprodutiva em animais não revelaram evidência de teratogenicidade ou efeitos adversos na fertilidade masculina. A fetotoxicidade observada estaria provavelmente relacionada com toxicidade materna. A sobrevivência pós-natal e o peso corporal das crias diminuíram apenas durante os primeiros dias após o nascimento. Foi verificado que a mortalidade pós-natal inicial era devida a exposição in-utero após o dia 15 da gravidez. Os atrasos no desenvolvimento pós-natal observados em crias de fêmeas tratadas foram provavelmente devidos a efeitos nas fêmeas e portanto não relevantes para risco humano.

Os dados em animais roedores e não roedores não revelam efeitos sobre a fertilidade.

Estudos em animais juvenis

Foi realizado um estudo toxicológico juvenil em ratos, em que foi administrada sertralina por via oral, a ratos macho e fêmea nos Dias 21 a 56 pós-natais (em doses de 10, 40, ou 80 mg/kg/dia), seguido por uma fase de recuperação sem medicação até ao Dia 196 pós-natal. Ocorreram atrasos na maturação sexual dos machos e das fêmeas em diferentes doses (machos na dose de 80 mg/kg e nas fêmeas com dose ≥ 10 mg/kg), mas apesar destes resultados, a sertralina não teve qualquer efeito em nenhum dos parâmetros reprodutivos dos machos ou das fêmeas que foram avaliados. Adicionalmente, nos Dias 21 a 56 pós-natais, observou-se desidratação, rinorreia e uma diminuição do valor médio do peso corporal ganho. Todos os efeitos anteriormente mencionados, atribuídos à sertralina, foram revertidos nalgum ponto durante a fase de recuperação sem medicação do estudo. A relevância clínica dos efeitos observados em ratos aos quais foi administrada sertralina não foi estabelecida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Comprimidos revestidos por película:

Núcleo:

Hidrogenofosfato de cálcio di-hidratado (E341),
celulose microcristalina (E460),
hidroxipropilcelulose (E463),
carboximetilamido sódico (Tipo A),
estearato de magnésio (E572)

Revestimento:

Opadry Branco contendo:
dióxido de titânio (E171),
hipromelose 2910, 3 cP (E464),
hipromelose 2910, 5 cP (E464),
macrogol 400 (E1521),
polissorbato 80 (E433)

Opadry Transparente contendo:

hipromelose 2910, 5 cP (E464),
macrogol 400 (E1521),
macrogol 6000 (E1521).

Concentrado para solução oral:

glicerol (E422),
etanol,
butil-hidroxitolueno (E321)
levomentol.

6.2 Incompatibilidades

Comprimidos revestidos por película:

Não aplicável.

Concentrado para solução oral:

O concentrado para solução oral não deve ser misturado com outros líquidos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Comprimidos revestidos por película:

5 anos.

Concentrado para solução oral:

3 anos

Após abertura da embalagem – 28 dias

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Comprimidos revestidos por película: blisters de PVC/alumínio em embalagens com 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 200, 294, 300 ou 500 comprimidos e fita termossoldada de PVC/alumínio com 30x1 comprimidos.

Concentrado para solução oral: frasco de vidro âmbar de 60 ml. O frasco tem uma tampa de enroscar com uma pipeta calibrada incorporada na tampa.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Comprimidos revestidos por película:
Não existem requisitos especiais.

Concentrado para solução oral:

O concentrado oral de sertralina contém 20 mg/ml de sertralina. Tem de ser diluído antes da utilização.

Utilizar o doseador fornecido para retirar a quantidade pretendida do concentrado oral e diluir com aproximadamente 120 ml (um copo) de água, ginger ale, soda de lima/limão, limonada ou sumo de laranja. Não misturar o concentrado oral de sertralina com outros líquidos, a não ser os descritos. A dose deverá ser ingerida imediatamente após a diluição. Não preparar com antecedência. É normal o aparecimento ocasional, após a mistura, de uma ligeira turvação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zoloft, 50 mg comprimidos revestidos por película:

N.º de registo: 2182681 – 14 comprimidos

N.º de registo: 5830989 – 20 comprimidos

N.º de registo: 2182780 – 28 comprimidos

N.º de registo: 5854385 – 60 comprimidos

Zoloft, 100 mg comprimidos revestidos por película:

N.º de registo: 2182889 – 14 comprimidos

N.º de registo: 2182988 – 28 comprimidos

N.º de registo: 5854484 – 60 comprimidos

Zoloft, 20 mg/ml concentrado para solução oral:

N.º de registo: 3268083 – Frasco de 60 ml

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Comprimidos revestidos por película:

Data da primeira autorização: 17 de junho de 1993

Data da última renovação: 29 de novembro de 2010

Concentrado para solução oral:

Data da primeira autorização: 01 de agosto de 2000

Data da última renovação: 29 de novembro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

12/2019