

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sertralina Genedec 50 mg comprimidos revestidos por película
Sertralina Genedec 100 mg comprimidos revestidos por película

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.

Excipientes com efeito conhecido:

Lactose mono-hidratada – cada comprimido revestido por película de 50 mg ou 100 mg contém, respetivamente, 79,65 mg ou 159,3 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película:

Comprimidos revestidos por película, brancos, biconvexos e ranhurados.

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 pediátricas

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 maior.

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.

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 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).

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 NMS com ISRSs é aumentado com a utilização concomitante de outros medicamentos serotoninérgicos (incluindo outros antidepressivos serotoninérgicos, 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 recaptação 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 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 Torsade de Pointes (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. Assim, a sertralina deve ser utilizada com precaução em doentes com fatores de risco para prolongamento do QTc.

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.

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 IRSNs, 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.

Disfunção sexual

Os inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN)/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 IRSN/ISRS.

Excipientes

Medicamentos contendo lactose

Os comprimidos de Sertralina Genedec contêm o excipiente lactose mono-hidratada (ver secção 6.1), pelo que, doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

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, vômitos, 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 contraindicada (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, 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 secção 4.4).

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).

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, verapamil 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.

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 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 bebês, com exceção de um bebê com níveis séricos de cerca de 50% do nível materno (mas sem um efeito considerável na saúde deste bebê). Até à data, não foram notificados efeitos adversos na saúde de bebês amamentados por mulheres que utilizem sertralina, contudo o risco não pode ser excluído. A utilização em mulheres a amamentar não é recomendada 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).

Muito Frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pouco Frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Muito raros ($< 1/10000$)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações					
	Faringite	Infeção das vias respiratórias superiores, rinite	Diverticulite, gastroenterite, otite média		
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)					
			Neoplasia†		
Doenças do sangue e do sistema linfático					
			Linfoadenopatia		Leucopenia, trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário					
		Hipersensibilidade	Reação anafilactóide		Alergia
Doenças endócrinas					
		Hipotiroidismo			Hiperprolactinemia, secreção inapropriada da hormona antidiurética
Doenças do metabolismo e da nutrição					
	Apetite diminuído, apetite aumentado*		Diabetes mellitus, Hipercolesterolemia, hipoglicemia		Hiponatremia, hiperglicemia
Perturbações do foro psiquiátrico					
Insónia (19%)	Depressão*, despersonaliz	Alucinação*, agressão*,	Perturbação de conversão,		Paroniria

Muito Frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pouco Frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Muito raros ($< 1/10000$)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
	ação, pesadelos, ansiedade*, agitação*, nervosismo, diminuição da libido*, bruxismo	euforia*, apatia, pensamentos anómalos	farmacodependência, perturbação psicótica*, paranoia, ideação/comportamento suicida***, sonambulismo, ejaculação precoce		
Doenças do sistema nervoso					
Tonturas, (11%), Sonolência (13%), Cefaleia (21%)*	Parestesia*, tremor, hipertonia, disgeusia, perturbação da atenção	Convulsões*, contrações musculares involuntárias*, alterações da coordenação, hipercinesia, amnésia, hipoestesia*, perturbação da fala, tonturas posturais, síncope, enxaqueca*	Coma*, coreoatetose, discinésia, hiperestesia, perturbação sensorial		Perturbações do movimento (incluindo sintomas extrapiramidais como hipercinesia, hipertonia, distonia, bruxismo ou alteração da marcha). Foram também relatados sinais e 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.

Muito Frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pouco Frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Muito raros ($< 1/10000$)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
					Acatísia e instabilidade psicomotora (ver secção 4.4), espasmo cerebrovascular (incluindo vasoconstricção cerebral reversível e síndrome de Call-Fleming).
Afeções oculares					
	Perturbações visuais	Midríase*	Glaucoma, distúrbio lacrimal, escotomas, diplopia, fotofobia, hifema,		Visão alterada, pupilas desiguais maculopatia
Afeções do ouvido e do labirinto					
	Acufenos*	Otalgia			
Cardiopatias					
	Palpitações*	Taquicardia	Enfarte do miocárdio, bradicardia, cardiopatia		Prolongamento do QTc, Torsade de Pointes
Vasculopatias					
	Afrontamentos*	Hipertensão*, rubor	Isquémia periférica, hematúria		Alterações hemorrágicas (tais como hemorragia gastrointestinal)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino					
	Bocejar*	Broncoespasmo*	Laringoespasmo,		Doença pulmonar

Muito Frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pouco Frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Muito raros ($< 1/10000$)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
		, dispneia, epistaxe	hiperventilação, hipoventilação, estridor, disфонia, soluços		intersticial
Doenças gastrointestinais					
Diarreia (18%), náuseas (24%), xerostomia (14%)	Dor abdominal* vômitos* obstipação* dispepsia, flatulência	Esofagite, disfagia, hemorroidas, hipersecreção salivar, afeções da língua, eructação	Melena, hematoquezia, estomatite, ulceração da língua, anomalia dentária, glossite, ulceração da boca		Pancreatite
Afeções hepatobiliares					
			Alteração da função hepática		Acontecimentos hepáticos graves (incluindo hepatite, icterícia e insuficiência hepática)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos					
	Erupção cutânea*, hiperidrose	Edema periorbital*, edema facial, púrpura*, alopecia*, suores frios, pele seca, urticária* prurido	Dermatite, dermatite bolhosa, erupção folicular, alteração da textura do cabelo, odor cutâneo alterado		Notificações raras de reações cutâneas adversas graves (SCAR): p.ex. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica. Angioedema, fotossensibilidade, reação cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos					
	Artralgia, mialgia	Osteoartrite, fraqueza	Afeções ósseas		Cãibras musculares

Muito Frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pouco Frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Muito raros ($< 1/10000$)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
		muscular, dorsalgia, espasmos musculares.			
Doenças renais e urinárias					
		Noctúria, retenção urinária*, poliúria, polaquiúria, afeções da micção, incontinência urinária*	Oligúria, hesitação urinária		
Doenças dos órgãos genitais e da mama **					
Falência ejaculatória (14%)	Disfunção erétil	Hemorragia vaginal, disfunção sexual, disfunção sexual feminina, menstruação irregular	Menorragia, vulvovaginite atrófica, balanopostite, corrimento genital, priapismo*, galactorreia*		Ginecomastia
Perturbações gerais e alterações no local de administração					
Fadiga (10%)*	Dor torácica*, mal-estar geral	Edema periférico, arrepios, pirexia*, astenia*, sede	Hérnia, tolerância a fármacos diminuída, alterações na marcha		
Exames complementares de diagnóstico					
		Aumento da alanina	Esperma anormal,		Alterações dos resultados

Muito Frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pouco Frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Muito raros ($< 1/10000$)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
		aminotransferase*, aumento da aspartato aminotransferase*, diminuição do peso*, aumento do peso*	aumento do colesterol sérico		laboratoriais clínicos, alteração da função plaquetária
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações					
			Lesões		
Procedimentos cirúrgicos e médicos					
			Procedimento de vasodilatação		
<p>Se a experiência adversa ocorreu na depressão, POC, perturbação de pânico, PTSD e perturbação de ansiedade social, o termo utilizado foi reclassificado de acordo com os termos utilizados nos estudos na depressão.</p> <p>† Foi notificado um caso de neoplasia num doente em tratamento com sertralina, comparativamente a nenhum caso no grupo placebo.</p> <p>* estas reações adversas também ocorreram na experiência pós-comercialização</p> <p>**o denominador usa o número combinado de doentes nesse grupo de género: sertralina (1118 homens, 1424 mulheres) placebo (926 homens, 1219 mulheres)</p> <p>Para POC, curto prazo, unicamente estudos de 1-12 semanas</p> <p>*** Foram notificados casos de ideação/comportamento suicida notificados durante o tratamento com sertralina ou imediatamente após a suspensão do tratamento (ver secção 4.4)</p>					

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, vômitos, 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, 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 gastrintestinais (por ex. náuseas e vômitos), 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.

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 recaptção 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 recaptção neuronal da noradrenalina e dopamina. Em doses clínicas a sertralina bloqueia a recaptção 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 recaptção 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.

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.

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.

Farmacocinética em grupos específicos de doentes

Linearidade/Não linearidade

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

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 de 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

Núcleo:

Sertralina Genedec 50 mg comprimidos revestidos por película e Sertralina Genedec 100 mg comprimidos revestidos por película:

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Povidona
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio

Revestimento:

Sertralina Genedec 50 mg comprimidos revestidos por película:

Hipromelose 6 cps

Dióxido de titânio (E171)

Talco

Propilenoglicol

Sertralina Genedec 100 mg comprimidos revestidos por película:

Hipromelose 6 cps

Hipromelose 15 cps

Dióxido de titânio (E171)

Talco

Propilenoglicol

6.2 Incompatibilidades

Comprimidos revestidos por película:

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25° C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 10, 30 ou 60 comprimidos revestidos por película, acondicionados em blisters de PVC/PVDC-Alumínio.

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.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Decomed Farmacêutica, Lda.

Rua Sebastião e Silva, n.º 56

2745-838 Queluz

Portugal
Telefone: 21 4389460

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

Nº de registo: 5351085 – 10 comprimidos revestidos por película, 50 mg, blister de PVC/PVDC – Alumínio.

Nº de registo: 5351184 – 30 comprimidos revestidos por película, 50 mg, blister de PVC/PVDC – Alumínio.

Nº de registo: 5351283 – 60 comprimidos revestidos por película, 50 mg, blister de PVC/PVDC – Alumínio.

Nº de registo: 5351382 – 10 comprimidos revestidos por película, 100 mg, blister de PVC/PVDC – Alumínio.

Nº de registo: 5351481 – 30 comprimidos revestidos por película, 100 mg, blister de PVC/PVDC – Alumínio.

Nº de registo: 5351580 – 60 comprimidos revestidos por película, 100 mg, blister de PVC/PVDC – Alumínio.

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

Data da primeira autorização: 4 de março de 2005

Data da última renovação: 20 de março de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

12/11/2019