

Assert[®]
cloridrato de sertralina

Bula para profissional de saúde

Comprimido revestido

50 mg e 100 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Assert®

cloridrato de sertralina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE
REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos contendo 50 mg de cloridrato de sertralina: embalagens com 10, 30 ou 60 comprimidos.

Comprimidos revestidos contendo 100 mg de cloridrato de sertralina : embalagens com 10 ou 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS DE IDADE (VIDE INDICAÇÕES)

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de 50 mg contém:

cloridrato de sertralina*..... 55,95 mg

excipientes** q.s.p. 1 comprimido

*Cada 55,95 mg de cloridrato de sertralina equivalem à 50 mg de sertralina base.

**Excipientes: lactose, celulose microcristalina, povidona, croscarmelose sódica, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio vegetal, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio.

Cada comprimido revestido de 100 mg contém:

cloridrato de sertralina*..... 111,90 mg

excipientes ** q.s.p. 1 comprimido

* Cada 111,90 mg de cloridrato de sertralina equivalem à 100 mg de sertralina base.

** Excipientes: lactose, celulose microcristalina, povidona, croscarmelose sódica, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio vegetal, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

Assert® (cloridrato de sertralina) também é indicado para o tratamento dos seguintes transtornos:

- Transtorno obsessivo compulsivo (TOC). Após resposta satisfatória, a sertralina mantém a eficácia, segurança e tolerabilidade em tratamento a longo prazo, como indicam estudos clínicos de até 2 anos de duração;
- Transtorno obsessivo compulsivo (TOC) em pacientes pediátricos acima de 6 anos de idade.
- Transtorno do pânico, acompanhado ou não de agorafobia. Após resposta satisfatória, a continuidade do tratamento com cloridrato de sertralina é eficaz na prevenção de recidivas do episódio inicial do transtorno do pânico.
 - Transtorno do estresse pós-traumático (TEPT). Após resposta satisfatória, a continuidade do tratamento com cloridrato de sertralina é eficaz na prevenção de recidivas do episódio inicial do estresse pós-traumático (TEPT).
 - Fobia social (transtorno da ansiedade social). Após resposta satisfatória, a continuidade do tratamento com cloridrato de sertralina é eficaz na prevenção de recidivas do episódio inicial da fobia social.
- Sintomas da síndrome da tensão pré-menstrual (STPM) e/ou transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA Depressão (Transtorno Depressivo Maior)

A eficácia do cloridrato de sertralina no tratamento da depressão maior foi estabelecida em dois estudos clínicos, placebo controlados, em pacientes adultos ambulatoriais que preenchem o critério do DSM-III para o transtorno depressivo maior. O Estudo 1 foi de 8 semanas, com doses flexíveis de cloridrato de sertralina de 50 mg/dia a 200 mg/dia, e a dose média para os pacientes que completaram o estudo foi de 145 mg/dia. O Estudo 2 foi com dose fixa, teve a duração de 6 semanas e incluiu doses de cloridrato de sertralina de 50, 100, e 200 mg/dia. De forma geral, estes estudos clínicos demonstraram que o cloridrato de sertralina foi superior ao placebo na melhora do escore nas escalas de depressão de Hamilton, escala de Impressão Clínica Global de Gravidade da doença e de Melhora. O Estudo 2 não foi prontamente interpretável no que se refere à relação dose-resposta para a demonstração da eficácia do tratamento.

O Estudo 3 envolveu pacientes ambulatoriais com depressão, que haviam apresentado melhora ao final da fase inicial de 8 semanas de tratamento com cloridrato de sertralina, de forma aberta, na dose de 50 mg/dia a 200 mg/dia. Estes pacientes (n=295) foram randomizados para continuar o tratamento com cloridrato de sertralina na dose de 50 mg/dia a 200 mg/dia ou placebo por um período de observação duplo-cego de 44 semanas. Um menor número, estatisticamente significativo, de recaídas foi observado no grupo de pacientes que receberam cloridrato de sertralina, quando comparado ao grupo placebo. A dose média para os pacientes que completaram o estudo clínico foi de 70 mg/dia.

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

Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC)

A eficácia de cloridrato de sertralina no tratamento do transtorno obsessivo compulsivo (TOC) foi demonstrada em 3 estudos clínicos multicêntricos, placebo controlados, realizados com pacientes adultos ambulatoriais (Estudos 1-3). Os pacientes em todos os estudos clínicos apresentavam transtorno obsessivo compulsivo (TOC) de intensidade moderada a grave (segundo os critérios do DSM-III ou DSM-III-R). Apresentavam ainda, na linha de base, um escore de 23 a 25, quando avaliados pela escala de sintomas obsessivo-compulsivos de *Yale-Brown* (YBOCS).

O Estudo 1 teve duração de 8 semanas e utilizou doses flexíveis de cloridrato de sertralina (50 mg/dia a 200 mg/dia), e a dose média para os pacientes que completaram o estudo clínico foi de 186 mg/dia. Os pacientes que foram tratados com cloridrato de sertralina apresentaram uma redução de aproximadamente 4 pontos no escore total da escala YBOCS, o que foi significativamente maior do que a redução média de 2 pontos, obtida no grupo de pacientes tratados com placebo.

O Estudo 2, realizado com doses fixas, de 12 semanas de duração, utilizou cloridrato de sertralina nas doses de 50, 100 e 200 mg/dia. Os pacientes que receberam doses de cloridrato de sertralina de 50 e 200 mg/dia apresentaram, reduções médias de aproximadamente 6 pontos no escore da escala YBOCS, o que foi significativamente maior do que a redução de 3 pontos obtida pelo grupo de pacientes tratados com placebo.

O Estudo 3, foi de 12 semanas de tratamento, de doses flexíveis, com doses de cloridrato de sertralina entre 50 e 200 mg/dia: a dose média dos pacientes que completaram o estudo foi de 185 mg/dia. Pacientes que receberam cloridrato de sertralina apresentaram uma redução de aproximadamente 7 pontos no escore médio da escala YBOCS, resultado significativamente maior do que a redução média de aproximadamente 4 pontos obtida pelo grupo de pacientes tratados com placebo.

As análises para diferenciação de efeitos com relação ao gênero e idade não sugeriram diferença entre os resultados de eficácia com base em gênero ou idade.

A eficácia de cloridrato de sertralina para o tratamento do transtorno obsessivo compulsivo (TOC) também foi demonstrada em pacientes ambulatoriais pediátricos (crianças e adolescentes com idade entre 6 e 17 anos), por meio de um estudo clínico multicêntrico, de 12 semanas, placebo controlado e de grupos paralelos. Os pacientes que receberam cloridrato de sertralina neste estudo clínico iniciaram o tratamento em uma dose de 25 mg/dia (crianças de 6 a 12 anos de idade) ou 50 mg/dia (adolescentes, com idade entre 13 e 17 anos), e a seguir foram titulados nas 4 semanas seguintes do estudo clínico até uma dose máxima de 200 mg/dia, conforme a tolerabilidade. A dose média para os pacientes que completaram o estudo clínico foi de 178 mg/dia. A dose foi administrada uma vez ao dia, de manhã ou à noite. Os pacientes neste estudo clínico apresentaram transtorno obsessivo compulsivo (TOC) de intensidade moderada a grave (DSM-III-R), segundo *Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (escala CYBOCS, para crianças) cujo escore total é de 22. Os pacientes que receberam cloridrato de sertralina apresentaram uma redução média de aproximadamente 7 pontos (escala CYBOCS), significativamente maior do que os 3 pontos de redução obtidos no grupo tratado com placebo.

As análises de subgrupo, tais como idade, raça ou sexo, não indicaram qualquer diferença nos resultados do tratamento. Em um estudo clínico de longo-prazo, pacientes com transtorno obsessivo compulsivo [TOC (DSM-III-R)] que haviam apresentado resposta ao tratamento em um estudo clínico prévio de 52 semanas, de desenho monocego com cloridrato de sertralina na dose de 50 mg/dia a 200 mg/dia (n=224), foram randomizados para a continuidade de tratamento com cloridrato de sertralina ou para substituição do placebo por até 28 semanas de observação para a descontinuação em decorrência da recaída ou pela insuficiência da resposta clínica. Este padrão foi demonstrado em indivíduos do sexo masculino e do sexo feminino.

A resposta durante a fase monocega foi definida como uma diminuição do escore da escala YBOCS de $\geq 25\%$ quando comparado ao baseline e um escore da escala de ICG-M de 1 (muito melhor), 2 (melhor) ou 3 (discretamente melhor). A recaída durante a fase duplo-cega foi definida pelas seguintes condições (encontradas em 3 visitas consecutivas, na visita 1, 2 e 3, para a condição 3): (1) escore da escala YBOCS aumentado de ≥ 5 pontos, para um mínimo de 20, no baseline;

(2) ICG-M aumentado de ≥ 1 ponto e (3) piora da condição do paciente, no parecer do investigador do estudo clínico, que justificasse tratamento alternativo. Resposta clínica insuficiente indicava uma piora das condições do paciente que resultavam na descontinuação do estudo, avaliado pelo investigador. Os pacientes que receberam cloridrato de sertralina de forma contínua apresentaram uma taxa significativamente menor de descontinuação devido à recaída ou resposta clínica insuficiente, durante as 28 semanas subsequentes, quando comparados com o grupo placebo. Esse padrão foi demonstrado em homens e mulheres.

Transtorno de Pânico

A eficácia de cloridrato de sertralina no tratamento do transtorno de pânico foi demonstrada em 3 estudos clínicos duplo-cegos, placebo controlados (Estudos 1-3), em pacientes adultos ambulatoriais, com diagnóstico primário de transtorno de pânico (DSM-III-R), com ou sem agorafobia.

Os Estudos 1 e 2 apresentavam tratamentos de dose flexível, com a duração de 10 semanas. O cloridrato de sertralina foi iniciado

na dose de 25 mg/dia, para a primeira semana e a partir da segunda semana os pacientes receberam doses de 50 a 200 mg/dia, conforme a tolerabilidade e resposta clínica. A dose média de cloridrato de sertralina para os pacientes que completaram as 10 semanas foi de 131 mg/dia e 144 mg/dia, respectivamente, para os Estudos 1 e 2. Nestes estudos, cloridrato de sertralina demonstrou ser significativamente melhor do que o placebo no tratamento dos sintomas do transtorno de pânico para reduzir a frequência dos ataques de pânico e melhorar os escores da escala de Impressão global clínica da severidade da doença e da escala de Melhora global. A diferença entre cloridrato de sertralina e placebo na redução do número de ataques de pânico em relação ao baseline foi de aproximadamente 2 ataques de pânico por semana em ambos os estudos.

O Estudo 3, foi de dose fixa, de 12 semanas, com cloridrato de sertralina nas doses de 50, 100 e 200 mg/dia.

Os pacientes que foram tratados com cloridrato de sertralina apresentaram uma maior e significativa redução nos ataques de pânico, em relação ao grupo placebo. O Estudo 3 não foi prontamente interpretável no que se refere à relação dose- resposta para a demonstração da efetividade do medicamento.

As análises para diferenciação de efeitos com relação ao gênero e idade não sugeriram diferença entre os resultados de eficácia entre o grupo para a idade, raça ou gênero.

Em um estudo clínico de longo prazo, pacientes com transtorno de pânico (pelo DSM-III-R) e que tinham apresentado resposta ao tratamento durante um estudo clínico aberto de 52 semanas com cloridrato de sertralina, com doses de 50 mg/dia a 200 mg/dia (n=183), foram randomizados para continuarem o tratamento como cloridrato de sertralina ou para substituição do placebo por até 28 semanas de observação para a avaliação de descontinuação por recaída ou falta de resposta clínica adequada ao tratamento. Este padrão foi demonstrado em indivíduos do sexo masculino e do sexo feminino. A resposta durante a fase aberta foi definida com um escore ICG-M de 1 (muito melhor) ou 2 (melhor). Recaídas durante o tratamento na fase duplo-cega foram definidas pelas seguintes condições encontradas em 3 visitas consecutivas: (1) ICG-M \geq 3; (2) encaixa-se nos critérios do DSM-III-R para o transtorno de pânico; (3) número de ataques de pânico maior do que a linha de base. A resposta clínica insuficiente indicava uma piora da condição clínica do paciente que resultou na descontinuação do estudo, como avaliado pelo investigador. Os pacientes que receberam cloridrato de sertralina apresentaram uma taxa significativamente mais baixa de descontinuação devido à recaída ou resposta clínica insuficiente do que os pacientes do grupo placebo durante as 28 semanas de avaliação do estudo. Esse padrão foi demonstrado em homens e mulheres.

Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT)

A eficácia de cloridrato de sertralina no tratamento do transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) foi estabelecida em dois estudos clínicos multicêntricos, placebo controlados, com pacientes adultos ambulatoriais (Estudos 1 e 2) que estavam dentro dos critérios DSM-III-R para transtorno do estresse pós-traumático (TEPT). A duração média do transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) para estes pacientes foi de 12 anos (Estudos 1 e 2 combinados) e 44% dos pacientes (169 dos 385 pacientes tratados) apresentavam transtorno depressivo secundário.

Os Estudos 1 e 2 com duração de 12 semanas, utilizaram doses flexíveis de cloridrato de sertralina. O cloridrato de sertralina foi iniciado na dose de 25 mg/dia para a primeira semana e, a partir da segunda semana, os pacientes receberam doses entre 50 mg/dia a 200 mg/dia com base na eficácia clínica e tolerabilidade apresentados. A dose média de cloridrato de sertralina para os pacientes que completaram os Estudos 1 e 2 foi de 146 mg/dia e 151 mg/dia, respectivamente. O desfecho do estudo foi avaliado pela 2ª parte da Escala de transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) Administrado pelo Clínico (ETAC), que é um instrumento que mede os três complexos de sintomas do transtorno do estresse pós-traumático (TEPT): re-experiência/pensamentos intrusos, comportamento evitativo/entorpecimento e hipervigilância e também pela Escala de Impacto do Evento, ranqueado pelo paciente (EIE), que mede os sintomas de pensamentos intrusos e comportamento evitativo.

O cloridrato de sertralina mostrou ser significativamente mais eficaz do que placebo na mudança da linha de base da ETAC, EIE e sobre a Impressão Global Clínica (IGC) da escala de gravidade da doença e de melhora global.

Em dois estudos clínicos adicionais placebo controlados sobre o transtorno do estresse pós-traumático (TEPT), a diferença na resposta do tratamento entre os pacientes recebendo cloridrato de sertralina e pacientes placebo não foi estatisticamente significativa. Um destes estudos adicionais foi conduzido em pacientes similares àqueles dos Estudos 1 e 2, enquanto o segundo estudo adicional foi conduzido predominantemente em homens veteranos de guerra. Como o transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) é uma desordem mais comum em mulheres do que em homens, a maioria dos pacientes (76%) nestes estudos eram mulheres (152 e 139 mulheres tratadas com cloridrato de sertralina e placebo, versus 39 e 55 homens tratados com cloridrato de sertralina e placebo, respectivamente - Estudos 1 e 2 combinados). Análises investigativas *post hoc* revelaram uma diferença significativa entre cloridrato de sertralina e placebo com relação aos escores da ETAC, EIE e IGC em mulheres independentemente do diagnóstico de transtorno depressivo na linha de base (comorbidade) mas, basicamente, nenhum efeito no número relativamente menor de homens foi observado nestes estudos.

O significado clínico desta aparente relação com o gênero não é conhecido até o momento. Houve informações insuficientes para determinar o efeito da raça e gênero sobre o resultado.

Em um estudo clínico de longo prazo, os pacientes com transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) (DSM-III-R) que responderam a um tratamento aberto de 24 semanas com cloridrato de sertralina nas doses de 50 mg/dia a 200 mg/dia (n=96) foram randomizados para continuar o tratamento com cloridrato de sertralina ou para substituir o mesmo por placebo por até 28 semanas, para a observação de recaídas. Este padrão foi demonstrado em indivíduos do sexo masculino e do sexo feminino. A resposta clínica durante a fase aberta foi definida como uma ICG-M de 1 (muito melhor) ou 2 (melhor), e uma diminuição no escore da ETAC-2 de \geq 30% comparado com o baseline. A recaída durante a fase duplo-cega foi definida como as seguintes condições

encontradas em duas visitas consecutivas: (1) ICG-M ≥ 3 ; (2) escore da ETAC-2 aumentado de $\geq 30\%$ e de ≥ 15 pontos em relação ao baseline e (3) piora da condição do paciente, segundo a avaliação do investigador. Os pacientes que receberam tratamento continuado com o cloridrato de sertralina apresentaram taxas de recaídas significativamente mais baixas nas 28 semanas subsequentes de tratamento do que aqueles pacientes tratados com placebo. Este padrão foi observado em homens e mulheres.

Tensão pré-menstrual - transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM)

A eficácia de cloridrato de sertralina para o tratamento do transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) foi estabelecida em dois estudos clínicos duplo-cegos, placebo controlados e de doses flexíveis (Estudos 1 e 2), que foram conduzidos ao longo de 3 ciclos menstruais. As pacientes do Estudo 1 apresentavam diagnóstico de transtorno disfórico de fase lútea tardia ou TDFLT (DSM-III-R), uma síndrome de tensão pré-menstrual agora referida como transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) (DSM-IV). As pacientes do Estudo 2 apresentavam critérios para transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) (DSM-IV). O Estudo 1 utilizou doses diárias ao longo da pesquisa, enquanto o Estudo 2 utilizou a dose diária de cloridrato de sertralina na fase lútea, duas semanas antes do início da menstruação. A duração média dos sintomas do transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) destas pacientes foi de aproximadamente 10,5 anos em ambos os estudos. As pacientes em uso de contraceptivos orais foram excluídas destes estudos; portanto, a eficácia de sertralina em combinação de contraceptivos orais para o tratamento do transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), é desconhecida. A eficácia do tratamento foi avaliada por meio do diário de registro da intensidade dos problemas (DRSP), um instrumento preenchido pela paciente que espelha o critério diagnóstico do transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) como estabelecido no DSM-IV, e inclui a avaliação de sintomas como alteração do humor, sintomas físicos e outros. Outras medidas de eficácia incluíram a escala de depressão de Hamilton (HAMD-17) e a escala de ICG-G e escala de ICG-M. No Estudo 1, que envolveu 251 pacientes randomizadas, o tratamento com cloridrato de sertralina foi iniciado na dose de 50 mg/dia e administrado diariamente ao longo do ciclo menstrual. Nos ciclos subsequentes, houve ajuste de dose para o intervalo de 50-150 mg/dia com base na resposta clínica e tolerabilidade da paciente. A dose média para as pacientes que completaram o tratamento foi de 102 mg/dia. O cloridrato de sertralina administrado diariamente ao longo do ciclo menstrual foi significativamente mais eficaz do que o placebo na mudança do escore dos desfechos da DRSP total, HAMD-17 total e da ICG-G e ICG-M, em relação ao baseline.

No Estudo 2 que envolveu 281 pacientes randomizadas, o tratamento com cloridrato de sertralina foi iniciado com 50 mg/dia na fase lútea tardia (últimas 2 semanas) de cada ciclo menstrual, sendo descontinuado com o início da menstruação. Nos ciclos subsequentes, as pacientes foram tratadas com 50 - 100 mg/dia de cloridrato de sertralina durante a fase lútea de cada ciclo, dependendo da resposta clínica e tolerabilidade apresentada. As pacientes que foram tituladas para 100 mg/dia receberam 50 mg/dia para os 3 dias iniciais do ciclo, sendo posteriormente aumentada a dose para 100 mg/dia para o restante do ciclo. A dose média de cloridrato de sertralina para as pacientes que completaram o estudo foi de 74 mg/dia. O cloridrato de sertralina administrado na fase lútea do ciclo menstrual foi significativamente mais eficaz do que o placebo para a mudança dos parâmetros: escore da DRSP total, ICG-G e ICG-M no desfecho, em relação ao baseline.

Havia informação insuficiente para determinar o efeito da raça ou idade sobre a eficácia nestes estudos.

Transtorno de Ansiedade Social (Fobia Social)

A eficácia de cloridrato de sertralina no tratamento do transtorno da ansiedade social (também conhecido como fobia social) foi estabelecida em dois estudos clínicos (Estudos 1 e 2) multicêntricos, placebo-controlados, em pacientes adultos ambulatoriais com diagnóstico de fobia social (transtorno de ansiedade social, segundo o DSM-IV).

O Estudo 1 multicêntrico, de 12 semanas, de doses flexíveis, comparou cloridrato de sertralina (50 mg/dia a 200 mg/dia) ao placebo, no qual o tratamento foi iniciado com 25 mg/dia de cloridrato de sertralina na primeira semana. Os parâmetros de eficácia foram avaliados por meio de: (a) Escala de Ansiedade Social de *Liebowitz* (LSAS) um instrumento clínico de 24 itens que mensura o medo, ansiedade, comportamento evitativo e situações de desempenho e pela proporção de pacientes que responderam ao tratamento definido pelo critério da Impressão Clínica Global (ICG- M)

do ICG-M ≤ 2 (muito melhor ou melhor). O cloridrato de sertralina foi significativamente mais eficaz, do ponto de vista estatístico, do que o placebo, pela análise dos resultados do escore da LSAS e da porcentagem de pacientes que responderam ao tratamento.

O Estudo 2 multicêntrico, de 20 semanas, de doses flexíveis, comparou cloridrato de sertralina (50 mg/dia a 200 mg/dia) ao placebo. As avaliações de eficácia deste estudo incluíram: (a) Escala de Fobia Social de Duke (BSPS), um instrumento relacionado a múltiplos itens clínicos que mensura medo, comportamento evitativo e resposta psicológica a situações sociais ou de performance, (b) Subescala de Medo do questionário *Marks* de Fobia Social (FQ-SPS), um instrumento de classificação do paciente de 5 itens que mensura alterações da intensidade de evitação fóbica e angústia e (c) porcentagem de pacientes que responderam ao tratamento definido como ICG-M ≤ 2 . O cloridrato de sertralina foi significativamente mais eficaz, do ponto de vista estatístico, que o placebo, a partir da análise do escore total da BSPS e também do escore total da FQ-SPS, obtidos no desfecho e quando comparados com a linha de base. Além disso, mais pacientes tratados com cloridrato de sertralina apresentaram resposta ao tratamento (definido pelo ICG-M).

A análise de subgrupos não sugeriu diferenças no tratamento com relação ao gênero e não havia informação suficiente para determinar o efeito da raça ou idade sobre as medidas de eficácia.

Num estudo de prevenção de recaídas de fobia social, os pacientes que responderam ao tratamento do estudo multicêntrico, dose flexível ao fim de 20 semanas que comparou sertralina (50 mg/dia a 200 mg/dia) ao placebo, foram re-randomizados para o tratamento de continuação com sertralina (dentro de 50 mg/dia a 200 mg/dia) ou substituição pelo placebo durante 24 semanas

adicionais, enquanto os respondedores ao placebo permaneceram com o placebo. Pacientes que receberam tratamento de continuação com sertralina apresentaram um número estatisticamente menor de recaídas do que os pacientes que continuaram como placebo.

Eletrofisiologia cardíaca

Em um estudo QTc completo e dedicado, conduzido em estado constante em exposições supraterapêuticas em voluntários saudáveis (tratados com 400 mg/dia, duas vezes a dose diária máxima recomendada), o limite superior da IC de 90% de ambos os lados pelo tempo correspondente menos a diferença de média quadrática de QTcF entre sertralina e placebo (11,666 ms) foi maior que o limiar predefinido de 10 ms no ponto de tempo pós-dose de 4 horas. A análise exposição-resposta indicou uma relação ligeiramente positiva entre QTcF e concentrações plasmáticas de sertralina [0,036 ms/(ng/mL); $p < 0,0001$]. Com base no modelo exposição-resposta, o limiar para o prolongamento clinicamente significativo do QTcF (ou seja, para o IC predito de 90% para além de 10 ms) é pelo menos 2,6 vezes maior do que a C_{max} média (86 ng/mL) seguindo a dose mais alta recomendada de sertralina (200 mg/dia) (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, item 9. REAÇÕES ADVERSAS e item 10. SUPERDOSE).

Referências

1. Keller MB, Kocsis JH, et al. Maintenance Phase Efficacy of Sertraline for Chronic Depression. A Randomized Controlled Trial, JAMA Nov 18, 1998-Vol 280, No. 19: 1665-1672.
2. Koran LM, Hackett, et al. Efficacy of Sertraline in the Long-Term Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder, Am J Psychiatry Jan 2002; 159: 1: 88-95.
3. Rapaport MH, Wolkow R, et al. Sertraline treatment of panic disorder: Results of a long-term study, Acta Psychiatr Scand 2001; 104: 289-298.
4. Davidson J, Pearlstein T, et al. Efficacy of Sertraline in Preventing Relapse of Posttraumatic Stress Disorder: Results of a 28-Week Double-Blind, Placebo-Controlled Study, Am J Psychiatry 158: 12, Dec 2001: 1974-1981.
5. Walker JR, Van Ameringen M, Swinson R, et al. Prevention of Relapse in Generalized Social Phobia: Results of a 24-Week Study in Responders to 20 Weeks of Sertraline Treatment, J Clin Psychopharmacol Dec 2000; 20(6): 636-644.
6. Yonkers KA, Pearlstein T, Fayyad R, Gillespie JA. Luteal Phase Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder Improves Symptoms That Continue Into the Postmenstrual Phase. J Affect Disord. 2005 Apr;85(3):317-21.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A sertralina é um inibidor potente e seletivo da recaptação da serotonina (5-HT) neuronal *in vitro*, que resulta na potencialização dos efeitos da 5-HT em animais. Possui efeito muito fraco sobre a recaptação neuronal da dopamina e norepinefrina. Em doses terapêuticas, a sertralina bloqueia a recaptação de serotonina em plaquetas humanas. É desprovida de atividades estimulantes, sedativas ou anticolinérgicas ou de cardiotoxicidade em animais. Em estudos controlados em voluntários saudáveis, a sertralina não causou sedação e não interferiu com a atividade psicomotora. De acordo com sua inibição seletiva de recaptação da 5-HT, a sertralina não aumenta a atividade catecolaminérgica. A sertralina não possui afinidade por receptores muscarínicos (colinérgicos), serotoninérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos, ácido gama aminobutírico (GABA) ou benzodiazepínicos. A administração crônica de sertralina em animais foi associada à redução adaptativa dos receptores norepinefrínicos cerebrais, como observado com outros medicamentos antidepressivos e antiobsessivos clinicamente eficazes. A sertralina não demonstrou potencial de abuso. Em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado de avaliação do potencial de abuso comparativo da sertralina, alprazolam e d-anfetamina em humanos, a sertralina não produziu efeitos subjetivos positivos que indicassem potencial de abuso. Ao contrário, indivíduos avaliados com alprazolam e d-anfetamina apresentaram efeitos significativamente superiores ao placebo nos índices de farmacodependência, euforia e potencial de abuso. A sertralina não produziu efeitos estimulantes e ansiedade associada à d-anfetamina, ou sedação e comprometimento psicomotor associados ao alprazolam. A sertralina não age como um facilitador para a autoadministração de cocaína em macacos rhesus treinados, nem substituiu a d-anfetamina ou pentobarbital como estímulo discriminatório em macacos *rhesus*.

Propriedades Farmacocinéticas

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

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

plasmáticos muito altos.

A sertralina sofre um extenso metabolismo hepático de primeira passagem. O principal metabólito no plasma, a N-desmetilsertralina, é substancialmente menos ativa (cerca de 20 vezes) que a sertralina *in vitro* e não há evidência de atividade em modelos de depressão *in vivo*. A meia-vida da N-desmetilsertralina varia de 62 a 104 horas. A sertralina e a N-desmetilsertralina são extensivamente metabolizadas pelo homem, e seus metabólitos resultantes são excretados na urina e fezes em quantidades semelhantes. Somente uma pequena quantidade (< 0,2%) de sertralina é excretada na urina sob forma inalterada.

O alimento não altera significativamente a biodisponibilidade da sertralina quando administrada na forma de comprimidos revestidos.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Estudos extensivos de avaliação de segurança crônica em animais demonstram que a sertralina é geralmente bem tolerada em doses superiores àquelas clinicamente eficazes. A sertralina também se apresentou destituída de efeitos mutagênicos.

Estudos em animais jovens

Em um estudo de toxicologia em ratos jovens *Sprague-Dawley*, os níveis de dosagem de 0, 10, 40 ou 80 mg/kg/dia de sertralina foram administrados oralmente em ratos machos e fêmeas nos dias pós-natal 21 a 56, com uma fase de recuperação sem dosagem até o dia pós-natal 196. A administração de 80 mg/kg de sertralina em ratos machos e fêmeas nos dias pós-natal 21 a 56 resultou em desidratação, cromorrinorreia e ganho reduzido de peso médio. Além disso, estertores, postura arqueada e consumo reduzido de alimentos também ocorreram em ratos machos que receberam 80 mg/kg/dia. Atrasos na maturação sexual ocorreram em ratos machos (80 mg/kg/dia) e fêmeas (≥ 10 mg/kg/dia), mas apesar desta descoberta, não houve efeitos relacionados com a sertralina em nenhum dos desfechos reprodutivos em machos (peso dos órgãos, acasalamento e fertilidade, motilidade de espermatozoides ou concentração de espermatozoides) ou fêmeas (ciclos estrais, acasalamento e fertilidade, ou parâmetros de ovário e uterinos) que foram avaliados. Não foram observados efeitos relacionados com a sertralina em qualquer parâmetro de comportamento (aprendizado e memória, resposta de sobressalto auditivo e atividade locomotora) em machos, enquanto que uma diminuição na resposta de sobressalto auditivo ocorreu nas fêmeas com 40 e 80 mg/kg/dia. Não houve efeitos relacionados com a sertralina no comprimento dos fêmures, peso do cérebro, autópsia macroscópica ou observações microscópicas de ratos machos e fêmeas em qualquer nível de dose. Em machos jovens, o nível de efeitos adversos não observados (NOAEL) para toxicidade geral foi de 40 mg/kg/dia (correlacionando a um $C_{\text{máx}}$ de 262 ng/mL e um AUC_{0-t} a 3170 ng·h/mL no Dia pós-natal 56). Em fêmeas jovens, o nível de efeitos adversos não observados (NOAEL) não pode ser estabelecido com base nos atrasos na maturação sexual que ocorreu a ≥ 10 mg/kg. Todos os efeitos mencionados atribuídos à administração da sertralina foram revertidos em algum ponto durante a fase de recuperação sem dosagem do estudo. A relevância clínica destes efeitos observados nos ratos administrados com a sertralina não foi estabelecida.

Estudos em animais sobre a fertilidade

Em dois estudos conduzidos em ratos, a evidência coletada não apresentou efeito sobre os parâmetros de fertilidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Assert® (cloridrato de sertralina) é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à sertralina ou a outros componentes da fórmula.

O uso concomitante de Assert® (cloridrato de sertralina) em pacientes utilizando inibidores da monoaminoxidase (IMAO) é contraindicado (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). O uso concomitante de cloridrato de sertralina em pacientes utilizando pimozida é contraindicado (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Assert® (cloridrato de sertralina) é um medicamento classificado na categoria C de risco na gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Síndrome Serotoninérgica: o potencial para desenvolver síndromes que ameaçam a vida, como a síndrome serotoninérgica (SS) ou a síndrome neuroléptica maligna (SNM) foi relacionada a Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), incluindo o tratamento com sertralina. O risco de síndrome serotoninérgica (SS) ou síndrome neuroléptica maligna (SNM) com inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) é aumentado com o uso concomitante de fármacos serotoninérgicos (incluindo anfetaminas, triptanos e fentanila e seus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona e pentazocina), com fármacos que diminuem o metabolismo de serotonina (incluindo Inibidores da Monoaminoxidase-IMAO), antipsicóticos e outros antagonistas de dopamina. Os sintomas da síndrome serotoninérgica (SS) podem incluir mudanças no estado mental (por ex.: agitação, alucinações, coma), instabilidade autonômica (por ex.: taquicardia, pressão sanguínea instável, hipertermia), alterações neuromusculares (por ex.: hiperreflexia, incoordenação) e/ou sintomas gastrointestinais (por ex.: náuseas, vômitos, diarreia). Alguns sintomas de síndrome serotoninérgica (SS), incluindo hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica com possível flutuação rápida dos sinais vitais, e mudanças no estado mental assemelham-se a sintomas da síndrome neuroléptica maligna (SNM). Os pacientes devem ser monitorados para o surgimento de sinais e sintomas de síndrome serotoninérgica (SS) ou síndrome neuroléptica maligna (SNM) (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Inibidores da Monoaminoxidase: casos de reações graves, algumas vezes fatais, foram relatados em pacientes que estavam recebendo sertralina em associação a um inibidor da monoaminoxidase (IMAO), incluindo o inibidor da monoaminoxidase

(IMAO) seletivo, selegilina, e o inibidor da monoaminoxidase (IMAO) reversível, moclobemida e fármacos inibidores da monoaminoxidase (IMAO), por ex. linezolida [um antibiótico não seletivo inibidor da monoaminoxidase reversível (IMAO reversível)] e azul de metileno. Alguns casos apresentaram-se com sinais semelhantes à síndrome serotoninérgica (SS), cujos sintomas incluem: hipertermia, rigidez, mioclonia, instabilidade autonômica com possibilidade de rápidas flutuações dos sinais vitais, alterações mentais que incluem confusão, irritabilidade e agitação extrema progredindo para delírio e coma. Portanto, a sertralina não deve ser usada em combinação com um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) ou dentro de 14 dias após a descontinuação do tratamento com IMAO. Da mesma maneira, um intervalo de no mínimo 14 dias deverá ser respeitado após a descontinuação do tratamento com sertralina, antes de iniciar um tratamento com um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Outros Fármacos Serotoninérgicos: a coadministração de sertralina com outros fármacos que aumentam os efeitos da neurotransmissão serotoninérgica, como as anfetaminas, triptofano, fenfluramina, fentanila, agonistas 5-HT ou medicamentos fitoterápicos, como a Erva-de-São-João (*Hipericum perforatum*), deve ser realizada com cuidado e ser evitada sempre que possível devido ao potencial de interação farmacodinâmica.

Prolongamento do intervalo QTc/ Torsade de Pointes (TdP) – Casos de prolongamento do intervalo QTc e Torsade de Pointes (TdP) foram relatados durante o uso pós-comercialização da sertralina. A maioria dos relatos ocorreu em pacientes com outros fatores de risco para prolongamento do intervalo QTc/Torsade de Pointes. Portanto, a sertralina deve ser usada com precaução em pacientes com fatores de risco para prolongamento do intervalo QTc. (vide itens 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacodinâmicas e item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Substituição de Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), antidepressivos ou antiobsessivos: existe um número limitado de experiências controladas com relação ao momento ideal para substituir a terapia com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), antidepressivos ou antiobsessivos por sertralina. É necessário cuidado e avaliação médica prudente ao realizar a mudança, particularmente de agentes de ação prolongada, como a fluoxetina. A duração do período de *washout* necessário para a substituição de uns inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) por outro ainda não foi estabelecida.

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

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

Suicídio/Pensamentos suicidas ou Agravamento clínico: Todos os pacientes tratados com sertralina, em particular os de alto risco, devem ser cuidadosamente supervisionados e observados atentamente quanto a piora clínica e ao suicídio. Os pacientes, suas famílias e seus cuidadores devem ser encorajados a estarem alertas para a necessidade de monitoramento relativo a qualquer agravamento clínico, comportamento ou pensamento suicida e mudanças não comuns de comportamento, especialmente no início da terapia ou durante qualquer alteração na dose ou regime de dosagem. O risco de tentativa de suicídio deve ser considerado, especialmente em pacientes deprimidos, e a menor quantidade de fármaco deverá ser administrada, de acordo com uma boa supervisão do paciente, para assim reduzir o risco de overdose. O suicídio é um risco conhecido da depressão e de outras doenças psiquiátricas, e esses transtornos são fortes preditores de suicídio. Análises combinadas de curto prazo controladas com placebo de fármacos antidepressivos (inibidor seletivo da recaptação de serotonina ISRS e outros) demonstraram que esses medicamentos aumentam o risco de comportamento suicida em crianças, adolescentes e adultos jovens (com idade de 18 a 24 anos) com depressão maior e outros transtornos psiquiátricos. Estudos de curto prazo não mostraram um aumento de suicídio com antidepressivos em comparação com placebo em adultos acima de 24 anos; houve uma redução no risco de comportamento suicida com antidepressivos em comparação com placebo em adultos com 65 anos ou mais.

Disfunção sexual: Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) podem causar sintomas de disfunção sexual (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Houve relatos de disfunção sexual de longa duração onde os sintomas continuaram apesar da descontinuação dos ISRSs.

Sangramento anormal/Hemorragia: houve relatos de sangramento anormal com inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) de equimose e púrpura até hemorragias fatais. Recomenda-se cautela aos pacientes em tratamento com inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), principalmente com o uso concomitante com fármacos conhecidos por afetarem a função plaquetária (ex. antipsicóticos atípicos e fenotiazinas, antidepressivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroides [AINEs]) assim como em pacientes com histórico de distúrbios de sangramento (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Hiponatremia: Hiponatremia pode ocorrer como resultado do tratamento com inibidores seletivo da recaptação de serotonina

(ISRSs) ou inibidores da recaptação da norepinefrina e serotonina (IRNSs) incluindo a sertralina. Em muitos casos, a hiponatremia parece ser o resultado de uma síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético (SIADH). Casos com natremia menor que 110 mmol/L foram relatados. Pacientes idosos podem ter um risco maior de desenvolver hiponatremia com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) ou inibidores da recepção da norepinefrina e serotonina (IRNSs). Mesmo pacientes que tomam diuréticos, ou aqueles que apresentam depleção de volume, podem apresentar um risco maior (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Uso em idosos). A descontinuação de sertralina deve ser considerada em pacientes com hiponatremia sintomática e intervenção médica apropriada deve ser instituída. Sinais e sintomas de hiponatremia incluem dor de cabeça, dificuldade de concentração, danos de memória, confusão, fraqueza e instabilidade que pode levar a quedas. Sinais e sintomas associados com casos mais graves e/ou agudos incluem alucinações, síncope, tontura, coma, parada respiratória e morte. Devido à comorbidade estabelecida entre o transtorno obsessivo compulsivo (TOC) e depressão, transtorno do pânico e depressão, transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) e depressão, e fobia social e depressão, as mesmas precauções observadas durante o tratamento de pacientes com depressão devem ser observadas durante o tratamento de pacientes com transtorno obsessivo compulsivo (TOC), transtorno do pânico, transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) ou fobia social.

Fraturas ósseas

Estudos epidemiológicos mostram um risco aumentado de fraturas ósseas em pacientes utilizando inibidores da recaptação de serotonina (ISRS), incluindo a sertralina. O mecanismo que leva a esse risco não é totalmente conhecido.

Uso na insuficiência hepática

A sertralina é extensamente metabolizada pelo fígado. Um estudo farmacocinético de dose múltipla em indivíduos com cirrose estável de grau leve demonstrou uma meia-vida de eliminação prolongada e $C_{máx}$ e área sob a curva (ASC) aproximadamente 3 vezes maior em comparação a indivíduos saudáveis. Não foram observadas diferenças significativas na ligação às proteínas plasmáticas entre os dois grupos. O uso de sertralina em pacientes com doença hepática deve ser feito com cuidado. Uma dose menor ou menos frequente deve ser considerada para pacientes com insuficiência hepática.

Uso na insuficiência renal

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

Diabetes/perda do controle da glicemia

Novos casos de *diabetes mellitus* foram relatados em pacientes recebendo inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), incluindo a sertralina. Perda do controle glicêmico, incluindo tanto hiperglicemia quanto hipoglicemia, também foram relatados em pacientes com ou sem diabetes preexistente. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de flutuações de glicose. Especialmente pacientes diabéticos devem ter seus controles glicêmicos cuidadosamente monitorados em função de suas dosagens de insulina e/ou droga glicêmica oral concomitante possam precisar de ajustes.

Exames laboratoriais

Exame de urina falso positivo por imunoensaio para benzodiazepínicos foram relatados em pacientes tomando sertralina. Isso se deve à falta de especificidade dos testes. Os resultados falso-positivos podem ser esperados por vários dias após descontinuação da terapia com sertralina. Testes confirmatórios, tais como cromatografia a gás/espectrometria de massa, poderão distinguir a sertralina dos benzodiazepínicos.

Glaucoma de ângulo fechado

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), incluindo sertralina, podem ocasionar midríase (dilatação da pupila) e devem ser usados com precaução em pacientes com glaucoma de ângulo fechado ou história de glaucoma. Este efeito midriático pode resultar em aumento da pressão intraocular e glaucoma de ângulo fechado, especialmente em pacientes predispostos. A sertralina deve, portanto, ser usada com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo fechado ou histórico de glaucoma.

Uso em crianças e adolescentes

Somente evidências clínicas limitadas estão disponíveis sobre os dados de segurança em longo prazo em crianças e adolescentes, incluindo efeitos sobre o crescimento, maturação sexual e desenvolvimentos cognitivos e comportamentais (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de Segurança Pré-Clínicos). Os médicos devem monitorar os pacientes pediátricos em tratamento de longo prazo quanto a anormalidades no crescimento e desenvolvimento.

Fertilidade, gravidez e lactação Gravidez

Estudos de reprodução foram realizados em ratos e coelhos com doses de até aproximadamente 20 e 10 vezes a dose máxima diária recomendada para humanos (mg/kg), respectivamente. Não foi observada qualquer evidência de teratogenicidade em qualquer nível de dose. Nas doses correspondentes à aproximadamente 2,5 a 10 vezes a dose máxima diária recomendada em humanos (mg/kg), a sertralina foi associada com retardo no processo de ossificação dos fetos, provavelmente secundários aos efeitos

maternos.

Houve diminuição da sobrevida neonatal após a administração materna de sertralina em doses aproximadamente cinco vezes à dose máxima diária recomendada para humanos (mg/kg). Efeitos similares na sobrevida neonatal foram também observados com outros fármacos antidepressivos. O significado clínico destes efeitos é desconhecido.

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Uma vez que estudos de reprodução em animais nem sempre preveem a resposta humana, a sertralina deverá ser utilizada durante a gravidez somente se os benefícios superarem os riscos potenciais.

Se a sertralina for administrada durante a gravidez e/ou lactação, o médico deve estar ciente de que ocorreram relatos de sintomas, incluindo aqueles compatíveis com as reações de abstinência, em alguns neonatos, cujas mães estavam sob tratamento com antidepressivos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), incluindo a sertralina.

Mulheres em idade fértil devem empregar métodos adequados de contracepção quando em tratamento com sertralina.

A exposição ao inibidor seletivo de recaptação da serotonina (ISRS) durante a gravidez avançada pode causar aumento do risco de desenvolvimento de Hipertensão Pulmonar Persistente em Recém-Nascidos (HPPRN). A hipertensão pulmonar em recém-nascidos (HPPRN) ocorre em 1 a 2 de 1000 nascidos vivos na população geral e é associada à importante morbidade e mortalidade neonatal. Em um estudo retrospectivo caso-controle com 377 mulheres que tiveram crianças nascidas com hipertensão pulmonar persistente em recém-nascidos (HPPRN) e 836 mulheres que tiveram crianças nascidas saudáveis, o risco de desenvolvimento de hipertensão pulmonar persistente em recém-nascidos (HPPRN) foi aproximadamente 6 vezes maior para crianças expostas a inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) após a vigésima semana de gestação comparado com crianças que não foram expostas a antidepressivos durante a gravidez. Um estudo com 831.324 crianças nascidas na Suécia entre 1997 a 2005 apresentou uma razão de risco de hipertensão pulmonar persistente em recém nascidos (HPPRN) de 2,4 (95% IC 1,2 a 4,3) associado com relato do paciente de uso materno de ISRS “no início da gravidez” e uma razão de risco de hipertensão pulmonar persistente em recém-nascidos (HPPRN) de 3,6 (95% IC 1,2 a 8,3) associada a uma combinação de relato do paciente de uso materno de inibidor seletivo de recaptação de serotonina (ISRS) “no início da gravidez” e prescrição pré-natal de inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) “na gravidez avançada”.

O medicamento Assert® (cloridrato de sertralina) está classificado na categoria C de risco na gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Estudos isolados em um número pequeno de lactantes e seus recém-nascidos indicaram níveis de sertralina desprezíveis ou indetectáveis no soro da criança recém-nascida, embora os níveis no leite materno fossem mais concentrados do que aqueles no soro materno. O uso em lactantes não é recomendado a menos que, na avaliação do médico, os benefícios superarem os riscos.

Fertilidade

Não há dados de ensaios clínicos sobre a fertilidade. Em estudos com animais, nenhum efeito sobre os parâmetros de fertilidade foi observado (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de Segurança Pré-Clínicos).

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Estudos clínicos de farmacologia demonstraram que sertralina não produz efeito na atividade psicomotora. Entretanto, uma vez que medicamentos psicoativos podem interferir nas habilidades mentais ou físicas necessárias para a realização de tarefas potencialmente arriscadas como dirigir e operar máquinas, o paciente deve ser advertido adequadamente.

Oriente seu paciente a não deve dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento com cloridrato de sertralina, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Atenção: Contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **Inibidores da monoaminoxidase:** vide itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

- **pimozida:** foi demonstrado aumento dos níveis de pimozida em um estudo de uma dose única de pimozida (2 mg) coadministrada com sertralina. Estes aumentos nos níveis não foram associados a qualquer alteração no eletrocardiograma (ECG). Uma vez que o mecanismo dessa interação ainda não é conhecido e devido ao índice terapêutico estreito da pimozida, a administração concomitante destes fármacos é contraindicada.

- **Drogas que prolongam o intervalo QTc:** o risco de arritmias ventriculares (por exemplo, Torsade de Pointes) e/ou de prolongamento do intervalo QTc aumenta com o uso concomitante de outros medicamentos que prolongam o intervalo QTc (por exemplo, alguns antipsicóticos e antibióticos) (vide itens 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacodinâmicas e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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

- **lítio:** em estudos placebo controlados realizados em voluntários saudáveis, sugere que a coadministração de sertralina com lítio não alterou significativamente a farmacocinética do lítio; porém, em relação ao placebo, resultou em um aumento no tremor, indicando uma possível interação farmacodinâmica. Quando sertralina é coadministrada com outros medicamentos, como o lítio, que podem atuar por mecanismos serotoninérgicos, devem ser adequadamente monitorados.

- **fenitoína:** em um estudo placebo controlado com voluntários saudáveis, a administração crônica de sertralina 200 mg/dia não produz inibição clinicamente importante do metabolismo da fenitoína. Entretanto, após o início do tratamento com sertralina, é recomendado que as concentrações plasmáticas de fenitoína sejam monitoradas e sua dose seja ajustada adequadamente. Além disso, a coadministração com fenitoína pode causar redução nos níveis plasmáticos de sertralina.
- **sumatriptana:** no período pós-comercialização, foram relatados raros casos de pacientes apresentando fraqueza, hiperreflexia, incoordenação motora, confusão, ansiedade e agitação, após o uso de sertralina e sumatriptana. Se o tratamento concomitante com sertralina e sumatriptana for clinicamente justificado, recomenda-se que os pacientes sejam acompanhados adequadamente (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Outros fármacos serotoninérgicos).
- **Outros fármacos serotoninérgicos:** vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Síndrome Serotoninérgica, Inibidores de Monoaminoxidase e Outros Fármacos Serotoninérgicos.
- **Fármacos que se ligam às proteínas plasmáticas:** uma vez que a sertralina liga-se às proteínas plasmáticas, o potencial da mesma em interagir com outros fármacos que se ligam às proteínas plasmáticas deve ser levado em consideração. Entretanto, em 3 estudos formais de interação com diazepam, tolbutamida e varfarina respectivamente, a sertralina não apresentou efeitos significantes na ligação do substrato às proteínas (vide os subitens “varfarina” e “interações com outros fármacos”).
- **varfarina:** a coadministração de 200 mg diários de sertralina com varfarina resultou em um aumento pequeno, mas estatisticamente significativo, no tempo de protrombina; a significância clínica deste fato é desconhecida. Sendo assim, o tempo de protrombina deve ser cuidadosamente monitorado quando a terapia com a sertralina for iniciada ou interrompida.
- **Interações com outros fármacos:** estudos formais de interação medicamentosa foram realizados com sertralina. A coadministração de 200 mg diários de sertralina com diazepam ou tolbutamida resultou em pequenas alterações estatisticamente significantes em alguns parâmetros farmacocinéticos. A coadministração com a cimetidina causou um decréscimo significativo no *clearance* da sertralina. O significado clínico destas alterações é desconhecido. A sertralina não apresentou qualquer efeito sobre a capacidade bloqueadora beta adrenérgica do atenolol. Nenhuma interação foi observada na administração de 200 mg diários de sertralina com glibenclâmida ou digoxina.
- **Terapia eletroconvulsiva:** não existem estudos clínicos estabelecendo os riscos ou benefícios do uso combinado de terapia eletroconvulsiva (TEC) e sertralina.
- **Fármacos metabolizados pelo citocromo P4502D6:** há uma variabilidade entre os antidepressivos no que se refere ao grau de inibição da atividade da isoenzima citocromo P450 (CYP) 2D6. A significância clínica depende do grau de inibição e da indicação terapêutica do fármaco que será coadministrado. Os substratos da isoenzima CYP 2D6 que apresentam uma indicação terapêutica restrita incluem os antidepressivos tricíclicos (ADTs) e antiarrítmicos da classe IC, tais como a propafenona e a flecainida. Em estudos formais de interação, a administração crônica de 50 mg diários de sertralina demonstrou uma elevação mínima (23% a 37%, em média) nos níveis plasmáticos de equilíbrio de desipramina (um marcador da atividade da isoenzima CYP 2D6).
- **Fármacos metabolizados por outras enzimas do CYP (CYP 3A3/4, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 1A2):** CYP 3A3/4: estudos de interação *in vivo* demonstraram que a administração crônica de 200 mg diários de sertralina não inibe a 6-beta-hidroxilação do cortisol endógeno mediada pelo CYP 3A3/4 nem o metabolismo da carbamazepina ou da terfenadina. Além disso, a administração crônica de sertralina 50 mg diariamente, não inibe o metabolismo do alprazolam, que é mediado pelo CYP 3A3/4. Os dados sugerem que a sertralina não seja um inibidor clinicamente relevante do CYP 3A3/4. A coadministração de sertralina com dipirona, que é um indutor de enzimas metabolizantes, incluindo CYP2B6 e CYP3A4, pode causar uma redução nas concentrações plasmáticas de sertralina com potencial diminuição da eficácia clínica, portanto, recomenda-se precaução quando dipirona e sertralina são administrados concomitantemente; a resposta clínica e/ou os níveis do medicamento devem ser monitorados conforme apropriado. CYP 2C9: a aparente ausência de efeitos clinicamente significantes da administração crônica de 200 mg diários de sertralina nas concentrações plasmáticas de tolbutamida, fenitoína e varfarina, sugere que a sertralina não seja um inibidor clinicamente relevante do CYP 2C9 (vide os itens “interações com outros fármacos”, “fenitoína” e “varfarina”). CYP 2C19: a aparente ausência de efeitos clinicamente significantes da administração crônica de 200 mg diários de sertralina nas concentrações plasmáticas de diazepam, sugere que a sertralina não é um inibidor clinicamente relevante do CYP 2C19 (**vide o subitem “interações com outros fármacos”**). CYP 1A2: estudos *in vitro* indicam que a sertralina apresenta pouco ou nenhum potencial de inibir o CYP 1A2.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características dos produtos:

Assert® (cloridrato de sertralina) 50 mg: Comprimido revestido, oblongo, branco e com vinco em uma das faces.

Assert® (cloridrato de sertralina) 100 mg: Comprimido revestido, oblongo, branco e com vinco em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Assert® (cloridrato de sertralina) deve ser administrado em dose única diária, pela manhã ou à noite.

Assert® (cloridrato de sertralina) comprimidos revestidos, via oral, pode ser administrado com ou sem alimentos. A dose máxima recomendada de Assert® (cloridrato de sertralina) é de 200 mg/dia.

Tratamento Inicial

Depressão e TOC: o tratamento com cloridrato de sertralina deve ser feito com uma dose de 50 mg/dia.

Transtorno do Pânico, Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT) e Fobia Social: o tratamento deve ser iniciado com 25 mg/dia. Após uma semana, a dose deve ser aumentada para 50 mg/dia. Este regime de dosagem demonstrou reduzir a frequência de efeitos colaterais emergentes no início do tratamento, característicos do transtorno do pânico.

Síndrome da Tensão Pré-Menstrual (STPM) e/ou Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM): o tratamento deve ser iniciado com 50 mg/dia, podendo-se adotar o tratamento contínuo ou apenas durante a fase lútea do ciclo, de acordo com orientação médica.

Titulação

Depressão, TOC, Transtorno do Pânico, Transtorno do Estresse Pós-Traumático e fobia social: os pacientes que não responderem à dose de 50 mg, podem ser beneficiados com um aumento da dose. As alterações nas doses devem ser realizadas com um intervalo mínimo de 1 semana, até a dose máxima recomendada, que é de 200 mg/dia. Alterações nas doses não devem ser feitas mais que 1 vez por semana devido à meia-vida de eliminação da sertralina de 24 horas.

O início dos efeitos terapêuticos pode ocorrer dentro de 7 dias. Entretanto, períodos maiores são geralmente necessários para demonstrar resposta terapêutica, especialmente para o transtorno obsessivo compulsivo (TOC).

Síndrome da Tensão Pré-Menstrual (STPM) e Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM): uma vez que a relação entre dose e efeito ainda não foi estabelecida para o tratamento dos sintomas da Síndrome da Tensão Pré-Menstrual e/ou Transtorno Disfórico Pré-Menstrual, as pacientes que participaram dos estudos clínicos foram tratadas com doses variando entre 50-150 mg/dia, com aumentos de dose a cada novo ciclo menstrual (vide item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). As pacientes que não estiverem obtendo resultados com a dose de 50 mg/dia podem ser beneficiadas com aumentos de dose (incrementos de 50 mg a cada ciclo menstrual), até um máximo de 150 mg/dia quando administrado diariamente durante todo o ciclo menstrual, ou até um máximo de 100 mg/dia quando administrado somente durante a fase lútea do ciclo. Se a dose de 100 mg/dia for estabelecida para a fase lútea, titulações equivalentes a 50 mg/dia, por 3 dias, devem ser utilizadas no início do tratamento de cada fase lútea do ciclo.

Manutenção: a dose de cloridrato de sertralina durante a terapia de manutenção prolongada deve ser mantida com a menor dose eficaz, com subseqüentes ajustes dependendo da resposta terapêutica.

Uso em Crianças

A segurança e a eficácia do uso da sertralina foi estabelecida para pacientes pediátricos com idades variando entre 6 e 17 anos completos para o tratamento do transtorno obsessivo compulsivo (TOC). A administração de sertralina em pacientes pediátricos (com idades entre 13 e 17 anos completos) deve começar com 50 mg/dia. O tratamento de pacientes pediátricos (com idades entre 6 e 12 anos) deve começar com 25 mg/dia e aumentar para 50 mg/dia após uma semana. No caso de ausência de resposta clínica, a dose pode ser subseqüentemente aumentada em incrementos de 50 mg/dia, até 200 mg/dia, se necessário. Em um estudo clínico com pacientes com idades variando entre 6 e 17 anos completos, com depressão ou transtorno obsessivo compulsivo (TOC), a sertralina mostrou um perfil farmacocinético similar àquele observado em adultos. Entretanto, o menor peso corpóreo de uma criança, quando comparado ao de um adulto, deve ser considerado quando se pensar em aumentar a dose de 50 mg.

Titulação em Crianças e Adolescentes: a meia-vida de eliminação da sertralina é de aproximadamente um dia, as mudanças de dosagem não devem ocorrer em intervalos menores que uma semana.

Uso em Idosos

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

Uso na Insuficiência Hepática

O uso da sertralina em pacientes com doença hepática deve ser feito com cuidado. Uma dose menor ou menos frequente deve ser considerada para pacientes com insuficiência hepática (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Uso na Insuficiência Renal

A sertralina é extensamente metabolizada. A excreção do fármaco inalterado na urina é uma via de eliminação pouco significativa. De acordo com a baixa excreção renal da sertralina, as doses de sertralina não precisam ser ajustadas com base no grau de insuficiência renal (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Dose Omitida

Caso o paciente esqueça de administrar cloridrato de sertralina no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar.

Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima.

Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas.

O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de efeito adverso normalmente observado em estudos duplo-cegos, placebo controlados em pacientes com Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC), transtorno do pânico, Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT) e fobia social foi semelhante ao observado em experiências clínicas em pacientes com depressão.

Reações adversas por classe de sistema de órgãos (SOC) e por categoria de frequência CIOMS listadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada categoria de frequência e SOC

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1000 a < 1/100)	Raro (≥ 1/10 000 a < 1/1000)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios no sangue e sistema linfático				trombocitopenia*§, leucopenia*§, teste de função plaquetária anormal*§	
Distúrbios do sistema imune			Hipersensibilidade *	Reação anafilactoide *	
Distúrbios endócrino				Secreção inapropriada de hormônio antidiurético*§, hiperprolactinemia*§, hipotireoidismo	
Distúrbios do metabolismo e nutrição		Diminuição do apetite, aumento do apetite*		Diabetes mellitus*, hiponatremia*§, hipoglicemia*, hiperglicemia*§	
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Sintomas de depressão*, ansiedade*, agitação*, bruxismo*, pesadelos*, diminuição da libido*.	Alucinação*, agressão*, estado confusional*, humor eufórico*	Distúrbio psicótico *§	
Distúrbios do sistema nervoso	tontura, dor de cabeça*	hipertonia, tremor, sonolência, pares-tesia*	síncope *, distúrbios extrapiramidais*, contrações musculares involuntárias*, hipoestesia*, hipercinesia*, enxaqueca*	Síndrome de serotonina*§, coma*, convulsão*, distonia*§, acatisia*	
Distúrbios oculares		deficiência visual*	midríase*, edema periorbital*		
Distúrbios do ouvido e do		Zumbido*			

labirinto					
Distúrbios cardíacos		Palpitações*	Taquicardia*	Torsades de Pointes*§ e 6, eletrocardiograma QT prolongado* (vide itens 3, 5 e 6), aumento do colesterol no sangue*§	
Distúrbios vasculares		Rubor*	hemorragia*, hipertensão*	Vasoconstrição cerebral*§ (incluindo síndrome da vasoconstrição cerebral reversível e síndrome de <i>Call Fleming</i>)	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Bocejo*	Broncoespasmo*, epistaxe*	pneumonia eosinofílica*§	
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia, náusea	Vômito*, constipação, dor abdominal*, boca seca, dispepsia	Hemorragia gastrintestinal*	Pancreatite*§	
Distúrbios hepatobiliares			aumento da alanina aminotransferase*, aumento da aspartato aminotransferase*	Lesão hepática*§	
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		Rash*, hiperidrose	Urticária*, púrpura*, prurido*, alopecia*	Necrólise epidérmica tóxica*§, síndrome de <i>Stevens-Johnson</i> *§, angioedema*§, rash esfoliativo*, reação de fotossensibilidade na pele*§	
Distúrbios músculo-esqueléticos, e do tecido conjuntivo		Artralgia*	Espasmos musculares*	Rabdomiólise*§, Trismo*§	
Distúrbios urinários e renais			Retenção urinária*, hematuria*, incontinência urinária*	enurese*§	
Distúrbios do sistema		Distúrbios da ejaculação, disfunção sexual		Priapismo*, galactorreia*, ginecomastia*§	

reprodutivo e da mama		(vide item 5. Advertência e Precauções), menstruação irregular*			
Distúrbios gerais e condições no local da administração:		Dor no peito*, mal-estar*, pirexia*, astenia*, fadiga*	Distúrbios da marcha*, edema periférico*	Edema facial*, síndrome de abstinência medicamentosa	
Investigações		Aumento do peso corporal*	Diminuição do peso*	Teste de laboratório anormal*	
Lesões, envenenamento e complicações processuais				Fratura*	

* - Reações Adversas identificadas pós-comercialização.

§ Frequência das reações adversas representada pelo limite superior estimado do intervalo de confiança de 95% calculado usando "A Regra de 3".

RAM = reação adversa ao medicamento; SOC = Sistema de Classe de Órgãos; CIOMS = Conselho para a Organização Internacional de Ciências Médicas.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A sertralina tem margem de segurança dependente da população de paciente e/ou medicações concomitantes.

Também foram relatadas mortes envolvendo superdose com sertralina, isolada ou em associação a outros fármacos e/ou álcool. Portanto, qualquer superdose deve ser tratada rigorosamente. Os sintomas de superdose incluem: efeitos adversos mediados pela serotonina, tais como prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, Torsades de Pointes (vide itens 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacodinâmicas, 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS), sonolência, distúrbios gastrointestinais (como náusea e vômito), taquicardia, tremor, agitação e tontura. O coma foi reportado com menor frequência.

Não existem antídotos específicos para sertralina. Se necessário, estabeleça e mantenha respiração assistida, assegure ventilação e oxigenação adequadas. Carvão ativado, que pode ser utilizado com um agente catártico, pode ser tão ou mais eficaz do que a lavagem e deve ser considerado no tratamento da superdose. A indução de emese não é recomendada. Monitoração cardíaca e dos sinais vitais são recomendadas juntamente com o controle dos sintomas e medidas gerais de suporte. Devido ao amplo volume de distribuição da sertralina, diurese forçada, diálise, hemoperfusão e transfusões de sangue provavelmente não trarão benefícios.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro.: 1.0043.1393

Registrado e produzido por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, 3.565

Itapevi - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 06/04/2023.

Central de Relacionamento

0800-703-1550

www.momentafarma.com.br - central@momentafarma.com.br



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
1340214/22-9	23/03/2022	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/08/2021	3163717/21-5	1999 - SIMILAR - Solicitação de Transferência de Titularidade e de Registro (Cisão de Empresa)	13/12/2021	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	- 25 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
0555411/23-1	31/05/2023	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas Dizeres Legais	VP/VPS	- 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 - 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 - 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 - 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	30/03/2021 04/01/2022	1214918/21-7 0052020/22-9	10507 - SIMILAR - Modificação do Pós-Registro – CLONE 10507 - SIMILAR - Modificação do Pós-Registro – CLONE	27/02/2023 11/04/2022	Composição 2. Resultados de eficácia 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres legais	VPS	- 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 - 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 - 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 - 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 - 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30



Assert[®]
cloridrato de sertralina

Bula para profissional da saúde

Comprimido revestido

25 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Assert®
cloridrato de sertraline

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 25 mg: embalagens com 10 ou 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS DE IDADE (VIDE INDICAÇÕES)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de sertralina*..... 27,98 mg

excipientes** q.s.p. 1 comprimido

* Cada 27,98 mg de cloridrato de sertralina equivalem à 25 mg de sertralina base.

** Excipientes: lactose, celulose microcristalina, povidona, croscarmelose sódica, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio vegetal, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

Em adultos o Assert® (cloridrato de sertralina) é indicado para:

O tratamento de sintomas de transtorno depressivo, incluindo aqueles acompanhados por sintomas de ansiedade, em pacientes com ou sem história de mania. Após uma resposta satisfatória, a continuidade do tratamento com sertralina é eficaz tanto na prevenção de recaída dos sintomas do episódio inicial de depressão, assim como na prevenção de recorrência de outros episódios depressivos;

O tratamento do Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC). Após resposta inicial, a sertralina mantém sua eficácia, segurança e tolerabilidade em tratamento em longo prazo, como indicam estudos clínicos de até 2 anos de duração;

O Tratamento do Transtorno do Pânico com ou sem agorafobia; da Síndrome da Tensão Pré-Menstrual (STPM) e/ou Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (segundo classificação do DSM-IV); do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e no tratamento de Fobia Social.

No tratamento de Fobia Social, após resposta satisfatória, a continuidade do tratamento com sertralina é eficaz na prevenção de recidivas do episódio inicial.

Em crianças e adolescentes (6 a 17 anos) está indicada apenas no tratamento do TOC.

Em pacientes com Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) a terapia deve ser continuada naqueles que responderem ao tratamento, devido à natureza crônica deste transtorno.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e segurança da sertralina em transtorno obsessivo compulsivo foram também estabelecidas em crianças, em estudo clínico randomizado, utilizando a escala de Transtorno Obsessivo Compulsivo *Yale-Brown* para Crianças (CYBOCS) com doses iniciais de 25 mg/dia. Sua farmacocinética, segurança e eficácia também foram avaliadas em crianças com depressão ou transtorno obsessivo compulsivo em outro estudo, com doses iniciais de 25 mg/dia, e incrementos de 25 mg até 200 mg/dia.

A eficácia e segurança da sertralina em transtorno do pânico em adultos foram demonstradas em um estudo com doses iniciais de 25 mg/dia, elevadas até 200 mg/dia.

A eficácia e segurança da sertralina em transtorno de estresse pós-traumático também foram demonstradas em adultos em dois estudos com doses iniciais de 25 mg/dia, elevadas até 200 mg/dia.

A eficácia e segurança da sertralina foram reiteradas em estudo sobre a troca de fluoxetina 20 mg para sertralina 50 mg e sertralina 75 mg, em pacientes deprimidos, no qual foi observada a manutenção da resposta antidepressiva e uma melhora mais comum em pacientes recebendo 75 mg.

Um estudo avaliou a segurança e eficácia de sertralina no tratamento de Síndrome Pré-menstrual moderada a severa, usando três estratégias de dose diferentes: fase lútea (2 ciclos), seguido de início de dose no primeiro início dos sintomas de

Síndrome Pré-menstrual, ou dose de “início de sintoma” (1 ciclo). 314 mulheres foram randomicamente designadas para tratamento com dose fixa de sertralina de 25 ou 50 mg/dia ou placebo por 4 ciclos menstruais após um período de *lead-in* simples cego. A dose intermitente na fase lútea com sertralina 25 e 50 mg/dia produziu melhora significativa por 2 ciclos menstruais em comparação com o placebo. Dose contínua e de início de sintoma foram também efetivas no tratamento de sintomas de Síndrome Pré-menstrual, particularmente com a dose mais baixa de 25 mg/dia. Os resultados deste estudo sugerem que o tratamento com doses baixas de sertralina pode ser seguro, efetivo e bem tolerado para Síndrome pré-menstrual moderada a severa.

Um estudo examinou a eficácia e segurança do Assert® (cloridrato de sertralina) em pacientes com transtorno do pânico. A dose de tratamento randomizado variou de 50 a 200 mg de sertralina (ou placebo). Os pacientes tratados com sertralina mostraram uma melhora significativa na variável de desfecho primário, frequência de ataques de pânico. Os resultados suportam a segurança e eficácia da sertralina para o tratamento em curto prazo de pacientes com transtorno do pânico.

Estudo retrospectivo de coorte examinou os possíveis preditores de resposta à sertralina na depressão maior. Foram identificados 82 pacientes que estavam recebendo sertralina para tratar a depressão maior. A porcentagem cumulativa dos que responderam foi acima de 80% após 6 semanas, e a porcentagem cumulativa dos que responderam foi acima de 80% em pacientes recebendo uma dose diária de 75 mg. Concluiu que um tratamento de 6 semanas, uma dose diária de 75 mg, idade acima de 40 anos e gênero feminino pareceram ser preditores de resposta à sertralina na depressão maior. Estes fatores deveriam guiar os médicos na determinação da escolha do antidepressivo. Com base nestes achados, uma dose diária de 75 mg de sertralina pode ser recomendada como dose inicial para tratar depressão.

Referências Bibliográficas

1. March JS, Biederman J, Wolkow R, Safferman A, Mardekian J, Cook EH, Cutler NR, Dominguez R, Ferguson J, Muller B, Riesenber R, Rosenthal M, Sallee FR, Wagner KD, Steiner H.. Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a multicenter randomized controlled trial. JAMA. 1998 Nov 25;280(20):1752-6. Erratum in: JAMA 2000 Mar 8;283(10):1293.
2. Alderman J, Wolkow R, Chung M, Johnston HF. Sertraline treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder or depression: pharmacokinetics, tolerability, and efficacy. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1998 Apr;37(4):386-94.
3. Pohl RB, Wolkow RM & Clary CM: Sertraline in the treatment of panic disorder: a double-blind multicenter trial. Am J Psychiatry 1998; 155:1189-1195.
4. Brady K, Pearlstein T, Asnis GM et al.: Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. JAMA 2000; 283(14):1837-1844.
5. Lønborg PD, Hegel MT, Goldstein S et al: Sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: results of 24 weeks of open-label continuation treatment. J Clin Psychiatry 2001; 62(5):325-331.
6. Haider A, Miller DR, Christenson JL, Cushing AG, Station RD. Clinical effect of converting antidepressant therapy from fluoxetine to sertraline. Am J Health Syst Pharm. 1995 Jun 15;52(12):1317-9.
7. Kornstein SG, et al. Low-Dose Sertraline in the Treatment of Moderate-to-Severe Premenstrual Syndrome: Efficacy of 3 Dosing Strategies. J Clin Psychiatry 67:10, October 2006.
8. Pollack MH, et al. Sertraline in the treatment of panic disorder. A flexible-dose multicenter trial. Arch Gen Psychiatry. 1998; 55:1010-1016.
9. Morishita S, Kinoshita T. Predictors of response to sertraline in patients with major depression. Hum. Psychopharmacol Clin Exp 2008; 23:647-651. Published online 29 September 2008 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com) DOI: 10.1002/hup.969.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Presume-se que o mecanismo de ação da sertralina seja uma inibição de captação neuronal de serotonina (5-HT) no sistema nervoso central (SNC). Estudos com doses clinicamente relevantes no homem têm demonstrado que a sertralina bloqueia a captação de serotonina no interior das plaquetas humanas. A sertralina possui efeito muito fraco sobre a recaptação neuronal de dopamina e norepinefrina. A maior vantagem da sertralina é sua baixa incidência de efeitos adversos.

Estudos *in vitro* têm demonstrado que a sertralina não possui afinidade significativa para os receptores adrenérgicos (alfa 1, alfa 2, e beta), colinérgicos, GABA, dopaminérgicos, histaminérgicos, serotoninérgicos (5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT₂) ou benzodiazepínicos. A administração crônica de sertralina em animais foi associada à subregulação dos receptores norepinefrínicos cerebrais, como observado com outros antidepressivos clinicamente eficazes. A sertralina não inibe a monoaminoxidase.

Propriedades farmacocinéticas

A sertralina é lentamente absorvida no trato gastrointestinal, com pico de concentração ocorrendo entre 4,5 a 8,5 horas após a ingestão. Sua meia-vida média é em torno de 26 horas. A farmacocinética linear foi demonstrada em um estudo de dose única no qual a C_{máx} e a área sob a curva (ASC) da sertralina foram proporcionais em uma faixa de dose entre 50 e 200 mg. Tendo em vista a longa meia-vida de eliminação, após o uso de doses repetidas de sertralina é esperado obter-se concentrações até duas vezes maiores do que aquela obtida quando se emprega uma dose única. Baseado nestes parâmetros farmacocinéticos, os níveis plasmáticos estáveis de sertralina são alcançados após uma semana aproximadamente com uma

dose única diária. A sertralina é largamente distribuída através dos tecidos com alta ligação às proteínas plasmáticas (cerca de 98%).

Os efeitos da alimentação na biodisponibilidade da sertralina foram estudados em indivíduos que receberam administração de uma dose única com e sem alimentos. A ASC foi levemente aumentada quando o fármaco foi administrado com alimento; a $C_{\text{máx}}$ foi 25% maior, enquanto o tempo para alcançar o pico de concentração plasmática diminuiu de 8 horas pós-dose para 5,5 horas.

A sertralina sofre um amplo metabolismo de primeira passagem pelo fígado. A principal forma inicial do metabolismo para sertralina é a N-desmetilação. O principal metabólito no plasma, a N-desmetilsertralina é menos ativa que a sertralina e tem uma meia-vida de eliminação plasmática final de 62 a 104 horas. A sertralina e a N-desmetilsertralina são excretadas em quantidades aproximadamente iguais na urina e fezes.

A farmacocinética da sertralina foi avaliada em um grupo de 61 pacientes pediátricos (29 com 6 – 12 anos de idade, e 32 com 13 – 17 anos) com um diagnóstico do DSM-III-R de depressão ou transtorno obsessivo-compulsivo, sexo masculino (n= 28), sexo feminino (n= 33). Durante 42 dias de dose crônica da sertralina, ela foi titulada até 200 mg e mantida naquela dose por pelo menos 11 dias. No último dia de sertralina 200 mg/dia, o grupo de 6-12 anos de idade exibiu uma ASC média de sertralina (0-24h) de 3107 ng-h/ml, C_{max} médio de 165 ng/mL e uma meia-vida média de 26,2 h.

O grupo de 13 – 17 anos de idade exibiu uma ASC média de sertralina (0 – 24h) de 2296 ng-h/mL, C_{max} médio de 123 ng/mL e uma meia-vida média de 27,8 h. Níveis plasmáticos superiores no grupo de 6 – 12 anos foram atribuídos a pacientes com menores pesos corporais. Não foram observadas diferenças devido ao gênero. Em comparação, um grupo de 22 adultos estudados separadamente (11 homens e 11 mulheres) recebeu 30 dias de sertralina 200 mg/dia e exibiram uma ASC média de sertralina (0 – 24h) de 2570 ng-h/mL, C_{max} médio de 142 ng/mL e uma meia-vida média de 27,2 h. Em relação aos adultos, tanto o grupo de crianças de 6 – 12 anos de idade, quanto o de 13 – 17 anos mostraram valores de ASC (0-24 h) e C_{max} aproximadamente 22% inferiores, quando ajustados por peso. Esses dados sugerem que pacientes pediátricos apresentam uma metabolização da sertralina discretamente mais eficiente que pacientes adultos. Entretanto, doses mais baixas são aconselháveis para pacientes pediátricos, devido ao seu menor peso corpóreo (especialmente entre 6 a 12 anos), a fim de se evitar níveis plasmáticos muito altos.

O início da ação terapêutica após a administração de Assert® (cloridrato de sertralina) pode ocorrer dentro de 7 dias, podendo variar dependendo das características do paciente e do transtorno mental em tratamento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Assert® (cloridrato de sertralina) é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao Assert® (cloridrato de sertralina) ou aos demais componentes da fórmula, e para pacientes em uso concomitante com antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAO), pimizida e dissulfiram.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 anos.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças entre 6 e 17 anos, com exceção de casos de transtorno obsessivo compulsivo.

Assert® (Cloridrato de sertralina) é um medicamento classificado na categoria C de risco na gravidez.

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

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Ativação de mania/hipomania: durante os testes clínicos, hipomania ou mania ocorreram em aproximadamente 0,4% dos pacientes tratados com sertralina. A ativação de mania/hipomania tem sido relatada em uma pequena proporção de pacientes com transtorno afetivo maior, tratados com outros antidepressivos.

Perda de peso: uma perda de peso significativa pode ser um resultado indesejável do tratamento com sertralina para alguns pacientes, mas, em média, pacientes em testes controlados apresentam perda de peso mínima (0,5 a 1,0 kg), contra menores variações com placebo. Raramente o tratamento com sertralina tem sido interrompido devido à perda de peso.

Convulsão: convulsão é um risco potencial com o uso de medicamentos antidepressivos. A sertralina não foi avaliada em pacientes com distúrbios convulsivos. A sertralina deve ser evitada em pacientes com epilepsia instável e pacientes com epilepsia controlada devem ser cuidadosamente monitorados. A sertralina deve ser descontinuada em qualquer paciente que desenvolva convulsões.

Risco de piora clínica e suicídio: pacientes com depressão, adultos e crianças, podem apresentar piora da depressão e/ou ideação e comportamento suicida, com o uso ou não de antidepressivos. Os antidepressivos aumentaram o risco de pensamentos e comportamentos suicidas em estudos de curto-prazo em crianças e adolescentes com transtorno depressivo maior (DSM-IV) e outros transtornos psiquiátricos. A análise de 24 ensaios de 9 antidepressivos (ISRS e outros) envolvendo 4400 pacientes revelou um aumento de tal risco em 4% dos pacientes recebendo antidepressivos contra 2% para os pacientes recebendo placebo. Nenhum suicídio ocorreu em nenhum destes ensaios. Pacientes em uso de antidepressivos devem ser atentamente monitorados quanto à piora da depressão, ideação e comportamento suicida, em especial no início do tratamento, e em aumentos ou diminuições de dose. Deve-se considerar a alteração do regime

terapêutico, incluindo a interrupção da medicação, em pacientes cuja depressão piora persistentemente, ou cuja emergência de ideação ou comportamento suicida é grave, de início abrupto, ou não era parte do quadro inicial. As mesmas precauções devem ser observadas ao se tratar com antidepressivos pacientes com outras patologias, psiquiátricas ou não.

Outros sintomas que devem ser objeto das mesmas precauções incluem ansiedade, agitação, ataques de pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade e agressividade, impulsividade, acatisia, hipomania e mania, que foram relatados em adultos e crianças, tratados com antidepressivos em patologias psiquiátricas ou não.

Familiares e cuidadores de pacientes tratados com antidepressivos devem ser alertados sobre a necessidade de monitorar o aparecimento dos sintomas acima e relatá-los imediatamente ao profissional de saúde.

A medicação deve ser prescrita na menor quantidade possível, compatível com o bom seguimento clínico, para a redução do risco de sobredose.

No caso de interrupção do tratamento, esta deve ser gradual, o mais rapidamente possível exequível, atentando-se para a possibilidade de aparecimento de sintomas associados à descontinuação do tratamento (Ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Um episódio depressivo pode ser uma apresentação inicial do transtorno bipolar. De forma geral, acredita-se (embora não tenha sido estabelecido em ensaios clínicos) que o tratamento com antidepressivo em monoterapia neste contexto possa aumentar a probabilidade de um episódio maníaco ou misto. Não se sabe se os sintomas acima representam tal conversão, entretanto, os pacientes devem ser previamente avaliados para o risco de transtorno bipolar, o que inclui história psiquiátrica detalhada, história familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão.

Populações especiais

Uso em pacientes com doenças concomitantes

A experiência clínica com sertralina em pacientes com certas doenças sistêmicas concomitantes é limitada. Cuidados são necessários no uso de sertralina em pacientes com doenças ou condições que possam afetar o metabolismo ou respostas hemodinâmicas.

Uso em pacientes cardiopatas

A sertralina não foi avaliada ou usada por tempo apreciável em pacientes com história recente de infarto do miocárdio ou doenças instáveis de coração. Pacientes com estes diagnósticos foram excluídos dos estudos clínicos do fármaco. Entretanto, os eletrocardiogramas de 774 pacientes que receberam sertralina em testes duplo-cego foram avaliados e os dados indicam que a sertralina não está associada com a evolução de anormalidades significantes no ECG.

Uso em pacientes com insuficiência hepática

A sertralina é extensamente metabolizada pelo fígado. Pacientes com cirrose estável de grau leve demonstraram uma meia-vida de eliminação prolongada, quando comparada a indivíduos normais, porém, a farmacocinética da sertralina não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática significativa nem em pacientes com insuficiência hepática detectada durante o tratamento. Um estudo farmacocinético de dose múltipla em indivíduos com cirrose estável de grau leve demonstrou uma meia-vida de eliminação prolongada e $C_{máx}$ e área sob a curva (ASC) aproximadamente 3 vezes maior em comparação a indivíduos saudáveis. Não foram observadas diferenças significativas na ligação às proteínas plasmáticas entre os dois grupos. Assim sendo, a sertralina deve ser usada com cautela nesses pacientes. Uma dose menor ou menos frequente deve ser considerada para pacientes com insuficiência hepática.

Uso em pacientes com insuficiência renal

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

Efeito uricosúrico: a sertralina é associada a uma diminuição na média do ácido úrico sérico de aproximadamente 7%. O significado clínico deste pequeno efeito uricosúrico é desconhecido e não existem casos relatados de insuficiência renal por sertralina.

Uso pediátrico

Não foram estabelecidas segurança e eficácia em crianças até 6 anos de idade; em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos tem indicação apenas no tratamento do TOC.

Uso em idosos

Mais de 700 pacientes idosos participaram de estudos clínicos que demonstraram a eficácia da sertralina nesta população de pacientes. O padrão e incidências de reações adversas em idosos foram similares aos observados em pacientes jovens.

Alteração na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Em estudos controlados, a sertralina não causou sedação e não interferiu na performance psicomotora. Estudos clínicos de farmacologia demonstraram que a sertralina não produz efeito na atividade psicomotora. Contudo, os medicamentos psicotrópicos podem interferir nas habilidades mentais ou físicas necessárias para a realização de tarefas potencialmente

arriscadas. Durante o tratamento o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar alteradas.

Sensibilidade cruzada

Substituição de antidepressivos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs) ou outros: existe um número limitado de experiências controladas com relação ao momento ideal para substituir a terapia com outros antidepressivos ISRSs por Assert® (cloridrato de sertralina). É necessário cuidado e avaliação médica prudente ao realizar a mudança, particularmente de agentes de ação prolongada, como a fluoxetina. A duração do período de *washout* necessário para a substituição de um ISRS por outro ainda não foi estabelecida.

IMAOs: em pacientes recebendo sertralina em combinação com um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) houve relatos de graves reações, algumas vezes fatais, incluindo hipertermia, rigidez, mioclonus, instabilidade autonômica com possíveis flutuações rápidas de sinais vitais e alterações no nível de consciência que incluem agitação extrema progredindo para delírio e coma. Estas reações têm sido relatadas em pacientes que recentemente interromperam o tratamento com o fármaco e iniciaram com um IMAO. Alguns casos apresentaram-se com características semelhantes à síndrome neuroléptica maligna. Por isto, é recomendado que a sertralina não seja usada em combinação com um IMAO, e em não menos de 14 dias após interrupção do tratamento com um IMAO. Semelhantemente, não se deve iniciar o tratamento com um IMAO pelo menos antes de terminado um intervalo de 14 dias após a interrupção do uso de sertralina.

Pimozida: através dos resultados de estudo de coadministração de 2 mg de pimozida e 200 mg de sertralina, foi demonstrado que há um aumento médio de 40% na concentração plasmática de pimozida. Enquanto o mecanismo desta interação ainda é desconhecido, e devido ao índice terapêutico restrito da pimozida, à interação ter sido notada com uma baixa dose de pimozida, e aos efeitos sobre o intervalo QT e parâmetros farmacocinéticos em doses maiores serem desconhecidos, a administração de sertralina em pacientes recebendo pimozida deve ser CONTRAINDICADA.

Outros fármacos serotoninérgicos: a coadministração de sertralina com outros fármacos que aumentam os efeitos da neurotransmissão serotoninérgica, como o triptofano, fenfluramina ou agonistas 5-HT, deve ser realizada com cuidado e ser evitada sempre que possível devido ao potencial de interação farmacodinâmica.

Gravidez e lactação

Estudos de reprodução foram feitos em ratos e coelhos com doses de aproximadamente 20 vezes e 10 vezes a dose máxima diária humana sem evidência de teratogenicidade.

Em doses de aproximadamente 2,5 a 10 vezes a dose máxima diária humana em mg/kg, a sertralina foi associada com ossificação tardia em fetos, provavelmente secundária aos efeitos na fêmea.

Não foram realizados estudos adequados e controlados em mulheres grávidas. Uma vez que os estudos de reprodução animal nem sempre são semelhantes às respostas humanas, este fármaco somente deve ser usado durante a gravidez se estritamente necessário.

Houve uma diminuição na sobrevivência neonatal seguida à administração materna de sertralina em dose inferior a aproximadamente 5 vezes a dose máxima humana em mg/kg. O decréscimo da sobrevivência de filhotes mostrou ser provavelmente devido à exposição intra-útero à sertralina. O significado clínico destes efeitos não é conhecido.

Mulheres em idade fértil devem empregar métodos adequados de contracepção quando realizarem tratamento com Assert® (cloridrato de sertralina).

Um estudo caso-controle retrospectivo demonstrou um aumento da incidência de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido em gestantes que fizeram uso de um inibidor seletivo da recaptação de serotonina após a 20ª semana de gravidez.

Efeitos não teratogênicos: neonatos expostos à sertralina e a outros ISRSs ou IRSNs, tardiamente no terceiro trimestre de gravidez, desenvolveram complicações exigindo hospitalização prolongada e suporte respiratório. Estes dados são baseados em relatos pós-comercialização. As complicações podem surgir imediatamente após o nascimento. Relatos clínicos incluem angústia respiratória, cianose, apneia, convulsões, instabilidade na temperatura, dificuldade de alimentação, vômitos, hipoglicemia, hipotonia, hipertonia, hiperreflexia, tremor, irritabilidade e choro contínuo. Estas características são consistentes com um efeito tóxico direto de ISRSs e IRSNs ou, possivelmente, uma síndrome de descontinuação da droga. Isto deve ser observado, pois, em alguns casos, o quadro clínico é consistente com síndrome serotoninérgica.

Crianças expostas aos ISRSs durante os últimos meses de gravidez podem ter um risco aumentado para hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (PPHN). PPHN ocorre em 1 – 2 por 1.000 nascidos-vivos na população geral e está associada com significativa morbidade e mortalidade neonatal. Em um estudo caso-controle retrospectivo com 377 mulheres cujas crianças nasceram com PPHN e 836 mulheres cujas crianças nasceram saudáveis, o risco para PPHN era aproximadamente seis vezes mais alto para crianças expostas a um ISRS depois da 20ª semana de gestação comparado a crianças que não tinham sido expostas a antidepressivos durante a gravidez.

Não existe atualmente nenhum outro estudo que corrobore estes resultados, este é o primeiro estudo que investigou o risco potencial. O estudo não inclui suficiente número de casos com exposição à ISRSs individualmente para determinar se todos os ISRSs possuem níveis semelhantes de risco para PPHN. Quando se trata uma mulher grávida com sertralina durante o terceiro trimestre de gravidez, o médico deve considerar cuidadosamente os riscos e benefícios potenciais de tratamento.

Os médicos devem notar que, em um estudo prospectivo longitudinal com 201 mulheres com história de depressão maior eutímicas, com a terapia antidepressiva no início da gravidez, foi observado que aquelas que descontinuaram o medicamento antidepressivo durante a gravidez apresentaram maior probabilidade de uma recaída da depressão maior do que aquelas em que o medicamento antidepressivo foi mantido. Apenas dados limitados a respeito dos níveis de sertralina no leite materno estão disponíveis. Estudos isolados em um número muito pequeno de lactantes e seus recém-nascidos indicaram níveis de sertralina desprezíveis ou indetectáveis no soro da criança recém-nascida, apesar de que os níveis no leite materno foram mais concentrados do que aqueles no soro materno. O uso em lactantes não é recomendado a menos que, na avaliação do médico, os benefícios superem os riscos.

Se a sertralina for administrada durante a gravidez e/ou lactação, o médico responsável deve ser informado que sintomas, incluindo aqueles compatíveis com as reações de abstinência, foram relatados em alguns neonatos, cujas mães estavam sob tratamento com antidepressivos ISRSs, incluindo a sertralina.

O medicamento Assert® (cloridrato de sertralina) está classificado na categoria C de risco na gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Oriente seu paciente a não deve dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento com Assert® (cloridrato de sertralina), pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Atenção: Contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento

Gravidade: contraindicada Gravidade: Maior

Efeito da interação: Síndrome serotoninérgica

O uso de antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina em combinação com outros agentes serotoninérgicos pode resultar em uma rara síndrome hipermetabólica, a síndrome serotoninérgica, que cursa com dores abdominais, diarreia, hiperpirexia, hiperreflexia, hipertensão arterial, taquicardia, tremores, mioclonias, agitação, delírio e convulsões. Pode haver evolução para coma, colapso cardiovascular e morte. Tal síndrome já foi descrita na combinação de antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) com IMAOs (Ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES). O aumento do risco de síndrome serotoninérgica foi sugerido ou houve raros relatos de casos em combinações de antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) com as seguintes medicações.

Medicamentos: tranilcipromina, moclobemida, selegilina, pentazocina, diidroergotamina endovenosa, L-triptofano, trazodona, dextrometorfano, dexfenfluramina, *Hypericum perforatum*, fenfluramina e sibutramina.

Efeito da interação: No período pós-comercialização, foram relatados raros casos de pacientes apresentando fraqueza, hiperreflexia, incoordenação motora, confusão, ansiedade e agitação, após o tratamento com sertralina e sumatriptano. Se o tratamento concomitante com sertralina e sumatriptano for clinicamente justificado, recomenda-se que os pacientes sejam acompanhados apropriadamente.

Medicamentos: sumatriptano e outros triptanos.

Efeito da interação: A coadministração de 200 mg diários de sertralina com varfarina resultou em um aumento pequeno, mas estatisticamente significativo do tempo de protrombina. A significância clínica deste fato é desconhecida. Sendo assim, o tempo de protrombina deve ser cuidadosamente monitorado quando a terapia com a sertralina for iniciada ou interrompida (Ver “CYP 2C9” logo abaixo).

Medicamento: varfarina.

Efeito da interação: Devido à interação potencial e efeitos cardiotoxicos da terfenadina, a associação deve ser evitada.

Medicamento: terfenadina.

Efeito da interação: Pode haver um aumento do risco de convulsão com esta associação que, se possível, deve ser evitada.

Medicamento: tramadol.

Efeito da interação: Há uma variabilidade entre os antidepressivos no que se refere ao grau de inibição da atividade da isoenzima CYP 2D6. A significância clínica desse achado depende do grau de inibição e da indicação terapêutica do fármaco que será coadministrado. Os substratos da isoenzima CYP 2D6 que apresentam uma indicação terapêutica restrita incluem os antidepressivos tricíclicos e antiarrítmicos da classe 1C, tais como a propafenona e a flecainida. Em estudos formais de interação, a administração de dose crônica de 50 mg diários de sertralina demonstrou uma elevação mínima (23%-37%, em média) nos níveis plasmáticos de *steady state* de desipramina (um marcador da atividade da isoenzima CYP 2D6).

Medicamentos: Fármacos metabolizados pelo citocromo P450 (CYP) 2D6, como por exemplo, a propafenona e a flecainida.

Gravidade: Moderada

Efeito da interação: Em estudos placebo-controlados realizados em voluntários saudáveis, a coadministração de sertralina e lítio não alterou significativamente a farmacocinética do lítio, porém, em relação ao placebo, resultou em um aumento no tremor, indicando uma possível interação farmacodinâmica. Os pacientes que estiverem sob tratamento concomitantemente

com sertralina e outros medicamentos, como o lítio, que podem atuar por mecanismos serotoninérgicos, devem ser apropriadamente monitorizados.

Medicamento: lítio.

Efeito da interação: Em um estudo placebo-controlado com voluntários sadios, a administração crônica de sertralina 200 mg/dia, não produz inibição clinicamente importante do metabolismo da fenitoína. Entretanto, após o início do tratamento com sertralina, é recomendado que as concentrações plasmáticas de fenitoína sejam monitorizadas, e que ajustes apropriados na dose de fenitoína sejam realizados.

Medicamento: fenitoína.

Efeito da interação: A administração concomitante com 200 mg diários de sertralina não potencializa os efeitos da carbamazepina ou haloperidol nas atividades psicomotoras e cognitivas em indivíduos sadios. O risco do uso de sertralina em combinação com outros fármacos ativos no SNC não tem sido sistematicamente avaliado. Consequentemente, deve-se tomar cuidado durante a administração concomitante de sertralina com tais fármacos.

Medicamento: Medicamentos que agem no SNC (carbamazepina ou haloperidol, por exemplo).

Gravidade: desconhecida

Efeito da interação: A coadministração com a cimetidina causou um decréscimo substancial na eliminação da sertralina. O significado clínico destas alterações é desconhecido.

Medicamento: cimetidina.

Efeito da interação: A administração de sertralina por 22 dias (incluindo 200 mg/dia para os 13 dias finais) causou uma diminuição no *clearance* de tolbutamida após uma dose intravenosa de 1000 mg devido a alterações no metabolismo do fármaco. O significado clínico dessa diminuição é desconhecido.

Medicamento: Fármacos hipoglicemiantes.

Fármacos metabolizados por outras enzimas do CYP (CYP 3A3/4, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP1A2)

CYP 3A3/4: Estudos de interação *in vivo* têm demonstrado que a administração crônica de 200 mg diários de sertralina não inibe a 6-beta hidroxilação do cortisol endógeno mediada pelo CYP 3A3/4 nem o metabolismo da carbamazepina. Além disso, a administração crônica de sertralina 50 mg, diariamente, não inibe o metabolismo do alprazolam que é mediado pelo CYP 3A3/4. Os resultados desses estudos sugerem que a sertralina não seja um inibidor clinicamente relevante do CYP 3A3/4.

CYP 2C9: A aparente ausência de efeitos clinicamente significantes da administração crônica de 200 mg diários de sertralina nas concentrações plasmáticas de tolbutamida, fenitoína e varfarina sugere que a sertralina não é um inibidor clinicamente relevante do CYP 2C9.

CYP 2C19: A aparente ausência de efeitos clinicamente significativos da administração crônica de 200 mg diários de sertralina nas concentrações plasmáticas de diazepam sugere que a sertralina não é um inibidor clinicamente relevante do CYP 2C19.

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

Medicamento-substância química

Álcool: Embora não tenha potencializado os efeitos psicomotores e cognitivos do álcool em experiências com indivíduos normais, o uso concomitante de sertralina e álcool em pacientes com depressão não é recomendado.

Terapia eletroconvulsiva: Não existem estudos clínicos estabelecendo os riscos ou benefícios do uso combinado de terapia eletroconvulsiva e sertralina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do produto: Comprimido revestido, oblongo, branco e sem vinco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Doses maiores que 150 mg/dia não devem ser administradas por mais de 8 semanas. Os ajustes de dose devem respeitar intervalos de, pelo menos, uma semana devido à meia-vida de eliminação do fármaco ser longa.

O medicamento deve ser administrado uma vez ao dia, de manhã ou à noite, no mesmo horário todos os dias, independente da ingestão de alimentos. Tomar os comprimidos com líquido, por via oral.

ADULTOS

Depressão e TOC

Na depressão e no transtorno obsessivo compulsivo (TOC), o tratamento com sertralina deve ser iniciado com uma dose de 50 mg uma vez ao dia.

Transtorno do Pânico, Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT) e Fobia Social

Para o tratamento do transtorno do pânico, do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), e no tratamento de fobia social a dose inicial é de 25 mg, aumentando para 50 mg/dia após uma semana.

Síndrome da Tensão Pré-Menstrual (STPM) e/ou Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM)

Para o tratamento da Síndrome da Tensão Pré-Menstrual (STPM) e/ou Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM), deve ser iniciado com 50 mg/dia, podendo ser adotado o tratamento contínuo (durante o ciclo menstrual) ou limitado apenas à fase lútea do ciclo.

CRIANÇAS e ADOLESCENTES

A sertralina deve ser utilizada em crianças e adolescentes apenas no tratamento do transtorno obsessivo compulsivo (TOC). A dose inicial recomendada para crianças de 6 a 12 anos é de 25 mg/dia em uma única tomada, aumentada para 50 mg/dia após uma semana; a dose inicial para adolescentes (13 a 17 anos) é de 50 mg/dia em uma única tomada. No caso de ausência de resposta clínica, a dose pode ser subsequentemente aumentada até 200 mg/dia. Em um estudo clínico com pacientes com idades variando entre 6 a 17 anos, com depressão ou TOC, a sertralina mostrou um perfil farmacocinético similar àquele observado em adultos. Entretanto, o menor peso corpóreo de uma criança, quando comparado ao de um adulto, deve ser considerado quando se pensar em aumentar a dose, a fim de se evitar uma dose excessiva.

Populações especiais

Uso em pacientes com insuficiência hepática

Para pacientes com doença hepática, o uso da sertralina deve ser feito com cuidado. Uma dose menor ou menos frequente deve ser considerada para pacientes com insuficiência hepática.

Uso em paciente com insuficiência renal

Para pacientes com insuficiência renal, as doses de sertralina não precisam ser ajustadas com base no grau da insuficiência renal, devido à baixa excreção renal da sertralina.

Uso em idosos

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

Titulação da dose

Depressão, TOC, Transtorno do Pânico, TEPT e Fobia Social

Os pacientes que não responderem à dose de 50 mg podem ser beneficiados com um aumento de dose. As alterações nas doses devem ser realizadas com intervalo mínimo de 1 semana, devido à longa meia-vida de eliminação, até a dose máxima recomendada de 200 mg/dia.

STPM e TDPM

Embora uma relação entre dose e efeito não tenha sido estabelecida no transtorno disfórico pré-menstrual, os pacientes nos ensaios clínicos receberam doses de 50 mg a 150 mg; e os aumentos de dose ocorreram no início de cada novo ciclo menstrual. Pacientes que não responderam à dose de 50 mg por dia, podem se beneficiar de aumento até 150 mg por dia (com aumentos de 50 mg/ciclo menstrual), quando o tratamento ocorre em todo o ciclo menstrual, ou até 100 mg por dia, quando o tratamento ocorre na fase lútea do ciclo menstrual. Se o regime de doses de 100 mg por dia for escolhido apenas para a fase lútea do ciclo menstrual, deve-se utilizar um período de três dias para a titulação da dose com 50 mg por dia, no início de cada fase lútea. A eficácia da sertralina para uso em longo prazo no transtorno disfórico pré-menstrual, isto é, por mais de três ciclos menstruais, não foi sistematicamente avaliada em ensaios clínicos. Entretanto, como mulheres relatam piora da sintomatologia com a idade e alívio da mesma com o início da menopausa, é razoável considerar um tratamento contínuo nas pacientes que apresentaram resposta satisfatória. Ajustes de dose (que podem incluir a mudança de regime de dose, isto é, diariamente por todo o ciclo menstrual versus durante apenas a fase lútea do ciclo menstrual) podem ser necessários para manter o paciente na mínima dose eficaz; e os pacientes devem ser periodicamente reavaliados para se determinar a necessidade da continuidade do tratamento.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

A segurança e eficácia de Assert® (cloridrato de sertralina) somente é garantida na administração por via oral

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10): náuseas, diarreia, indigestão, tontura, cefaleia, tremor, anorexia, insônia, sonolência, fadiga, sudorese, boca seca, disfunção sexual (atraso na ejaculação e redução no desejo sexual).

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): constipação, náuseas com vômitos, dores musculares, perda de peso, ganho de peso, aumento do apetite, dor no peito, palpitações, dor abdominal, comportamento hiperativo, parestesias, zumbido, agressividade, agitação, incontinência urinária, infecção urinária, impotência, rinite, sinusite, bocejo, febre.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): fraqueza muscular, hipomania/mania, dores nas articulações, sangramento anormal (equimoses, epistaxe, sangue nas evacuações), aumento das enzimas hepáticas.

A literatura cita ainda as seguintes reações adversas, sem frequência conhecidas: síncope, galactorreia, hiponatremia, secreção inapropriada do hormônio antidiurético, bruxismo, aumento do risco de fraturas, distonia mandibular, aumento do risco de convulsões, pensamentos suicidas e suicídio, alterações da menstruação, priapismo, dermatite, reação de fotossensibilidade, síndrome de *Stevens Johnson*.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Experiência humana: foram relatadas mortes envolvendo superdose com sertralina, principalmente em associação a outros fármacos e/ou álcool. Portanto, qualquer superdose deve ser tratada rigorosamente. Os sintomas de superdose incluem: efeitos adversos mediados pela serotonina tais como sonolência, distúrbios gastrintestinais (como náusea e vômito), taquicardia, tremor, agitação e tontura. Coma foi reportado com menor frequência.

Controle de superdose: não existe antídoto específico para sertralina. Deve-se estabelecer e manter as vias aéreas, garantindo ventilação e oxigenação. Carvão vegetal ativado administrado com sorbitol pode ser tão ou mais eficaz do que lavagem e deve ser considerado no tratamento da superdose. A indução de vômito não é recomendada.

É recomendada a monitorização de sinais cardíacos e vitais em conjunto com medidas sintomáticas gerais e de apoio. Devido ao amplo volume de distribuição da sertralina, diurese forçada, diálise, hemoperfusão e transfusões de sangue provavelmente não trarão benefícios.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0043.1393

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA

Produzido e Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, 3565 – Itapevi – SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 26/01/2022.



Central de Relacionamento

0800-703-1550

www.momentafarma.com.br - central@momentafarma.com.br



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
1340214/22-9	23/03/2022	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/08/2021	3163717/21-5	1999 - SIMILAR - Solicitação de Transferência de Titularidade e de Registro (Cisão de Empresa)	13/12/2021	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	- 25 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
0555411/23-1	31/05/2023	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Não houve alteração	VP/VPS	- 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 - 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 - 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 - 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	30/03/2021	1214918/21-7	10507 - SIMILAR - Modificação do Pós-Registro – CLONE	27/02/2023	Composição 2. Resultados de eficácia 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres legais	VPS	- 25 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30

