

Dieloft[®]

(cloridrato de sertralina)

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

50 mg e 100 mg

DIELOFT®
cloridrato de sertralina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 50 mg: embalagens com 15 ou 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 100 mg: embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO* ACIMA DE 6 ANOS

***apenas para o tratamento do transtorno obsessivo compulsivo**

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 50 mg contém:

cloridrato de sertralina 56 mg (correspondente a 50 mg de sertralina)

excipientes q.s.p. 1 comprimido

(hiprolose, celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, macrogol, hipromelose, corante laca amarelo crepúsculo, dióxido de titânio)

Cada comprimido revestido de 100 mg contém:

cloridrato de sertralina 112 mg (correspondente a 100 mg de sertralina)

excipientes q.s.p. 1 comprimido

(hiprolose, celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de titânio, macrogol, hipromelose, polissorbato 80)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DIELOFT é indicado no tratamento de sintomas de depressão, incluindo depressão acompanhada por sintomas de ansiedade, em pacientes com ou sem história de mania.

Após uma resposta satisfatória, a continuidade do tratamento com DIELOFT é eficaz tanto na prevenção de recaída dos sintomas do episódio inicial de depressão, assim como na recorrência de outros episódios depressivos.

DIELOFT também é indicado para o tratamento dos seguintes transtornos:

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Depressão (transtorno depressivo maior)

A eficácia do cloridrato de sertralina no tratamento da depressão maior foi estabelecida em 3 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. 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 uma 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 (HAM-D), da escala de Impressão Clínica Global de Gravidade da doença (ICG-G) e de Melhora (ICG-M). 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 de 8 semanas de tratamento com o 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 o 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 o 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

A eficácia do cloridrato de sertralina no tratamento do 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 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 a duração de 8 semanas e utilizou doses flexíveis de cloridrato de sertralina (50 mg/dia a 200 mg/dia). 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 mg/dia e 200 mg/dia apresentaram, no desfecho, 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, de 12 semanas de tratamento, de doses flexíveis, com doses variando entre 50 mg/dia e 200 mg/dia e com dose média dos pacientes que completaram o estudo de 185 mg/dia, demonstrou que o cloridrato de sertralina foi capaz de reduzir em aproximadamente 7 pontos o escore médio da escala YBOCS, resultado significativamente maior do que a redução média de aproximadamente 4 pontos, obtido pelo grupo de pacientes tratados com placebo.

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

A eficácia do cloridrato de sertralina para o tratamento do TOC também foi demonstrada em pacientes ambulatoriais pediátricos (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 o 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 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 o cloridrato de sertralina apresentaram uma redução média de aproximadamente 7 pontos (escala CYBOCS), redução 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 TOC (DSM-III-R) que haviam apresentado resposta ao tratamento em um estudo clínico prévio de 52 semanas, de desenho mono-cego com o cloridrato de sertralina na dose de 50 mg/dia a 200 mg/dia (n = 224), foram randomizados para a continuidade de tratamento com o 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. A resposta durante a fase mono-cega foi definida como uma diminuição do escore da escala YBOCS de $\geq 25\%$ quando comparado à linha de base 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, na linha de base; (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 o 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 do 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 mg/dia a 200 mg/dia, conforme a tolerabilidade e resposta clínica. A dose média do 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, o 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 ICG-G e da escala de ICG-M. A diferença entre o cloridrato de sertralina e o placebo na redução do número de ataques de pânico em relação à linha de base foi de aproximadamente 2 ataques de pânico por semana em ambos os estudos.

O Estudo 3, de dose fixa, de 12 semanas, com o cloridrato de sertralina nas doses de 50, 100 e 200 mg/dia também foi realizado. Os pacientes que foram tratados com o 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 não sugeriram diferença entre os resultados de eficácia entre o grupo de homens e o de mulheres, bem como para a idade ou a raça.

Em um estudo clínico de longo prazo, pacientes com transtorno de pânico (pelo DSM-III-R) e que tinham apresentado resposta ao tratamento durante um estudo clínico aberto de 52 semanas com o cloridrato de sertralina, com doses de 50 mg/dia a 200 mg/dia (n = 183), foram randomizados para continuarem o tratamento com o 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. 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 o basal. 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 o 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

A eficácia do cloridrato de sertralina no tratamento do 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 TEPT. A duração média do 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 do 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 TEPT Administrado pelo Clínico (ETAC), que é um instrumento que mede os três complexos de sintomas do 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 o placebo na mudança 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 TEPT, a diferença na resposta do tratamento entre os pacientes recebendo cloridrato de sertralina *versus* 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 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, respectivamente, *versus* 39 e 55 homens tratados com 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 masculino ou

feminino não é conhecido. Houve informações insuficientes para determinar o efeito da raça e gênero sobre o resultado.

Em um estudo clínico de longo prazo, os pacientes com TEPT (DSM-III-R) que responderam a um tratamento aberto de 24 semanas com o cloridrato de sertralina nas doses de 50 mg/dia a 200 mg/dia (n = 96) foram randomizados para continuar o tratamento com o cloridrato de sertralina ou para substituir o mesmo por placebo por até 28 semanas, para a observação de recaídas. 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 a linha de base. 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 à linha de base 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 do cloridrato de sertralina para o tratamento do 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 TDPM (DSM-IV). As pacientes do Estudo 2 apresentavam critérios para 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 pré-menstruais 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 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 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 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 à linha de base. No Estudo 2 que envolveu 281 pacientes randomizadas, o tratamento com o 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 à linha de base.

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

Transtorno de Ansiedade Social (Fobia Social)

A eficácia do cloridrato de sertralina no tratamento da fobia social (transtorno de ansiedade social) foi estabelecida em dois estudos clínicos (Estudos 1 e 2) multicêntricos, placebo-controlados, em pacientes 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 o cloridrato de sertralina, nas doses de 50 mg/dia a 200 mg/dia, ao placebo. O tratamento foi iniciado com 25 mg/dia de cloridrato de sertralina na primeira semana. Os parâmetros de eficácia foram avaliados por meio de: (a) Escala de Ansiedade Social de Liebowitz (LSAS) e pela proporção de pacientes que responderam ao tratamento definido pela escala de ICG-M ≤ 2 (1 = muito melhor ou 2 = 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 o cloridrato de sertralina nas doses de 50 mg/dia a 200 mg/dia ao placebo. As avaliações de eficácia deste estudo incluíram: (a) Escala de Fobia Social de Duke (BSPS), (b) Subescala de Medo do questionário Marks de Fobia Social (FQ-SPS) 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 o 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. Nos estudos clínicos de longo prazo, pacientes com fobia social que haviam respondido ao tratamento com o cloridrato de sertralina (ICG-M de 1 ou 2) durante um estudo de 20 semanas de duração, na dose de 50 a 200 mg/dia, foram randomizados para continuar o tratamento com o cloridrato de sertralina, ou para substituí-lo por placebo, por até 24 semanas, para a avaliação de recaída. A recaída foi definida como um aumento ≥ 2 pontos no escore de ICG-G, quando comparado à linha de base ou descontinuação devido à falta de eficácia. Os pacientes tratados com o cloridrato de sertralina apresentaram um número estatisticamente menor de recaídas do que os pacientes que continuaram com placebo, nestas 24 semanas de observação.

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. Além disso, a sertralina não 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 ($C_{máx}$) 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 1 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 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 evitarem 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 que a sertralina (cerca de 20 vezes) *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 a 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 NOAEL (Nível de efeito adverso não observável) 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 após a administração de 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

DIELOFT é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à sertralina ou a outros componentes da fórmula.

O uso concomitante de DIELOFT em pacientes utilizando inibidores da monoaminoxidase (IMAO) é contraindicado (vide “**Advertências e Precauções**”).

O uso concomitante de DIELOFT em pacientes utilizando pimizida é contraindicado (vide “**Interações Medicamentosas**”).

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 SS ou SNM com ISRS é aumentado com o uso concomitante de fármacos serotoninérgicos (incluindo triptofanos e fentanila e seus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona e pentazocina), fármacos que diminuem o metabolismo de serotonina (incluindo inibidores da monoaminoxidase (IMAO)), antipsicóticos e outros antagonistas de dopamina. Os sintomas da SS incluem mudanças no status 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 SS, incluindo hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica com possível flutuação rápida dos sinais vitais, e mudanças no *status* mental assemelham-se a sintomas da SNM. Os pacientes devem ser monitorados para o surgimento de sinais e sintomas de SS ou SNM (vide “**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 IMAO seletivo, selegilina, e o IMAO reversível, moclobemida, e fármacos IMAO, por ex. linezolida (um antibiótico não seletivo 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 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 IMAO (vide “**Contraindicações**”).

Outros fármacos serotoninérgicos: a coadministração de sertralina com outros fármacos que aumentam os efeitos da neurotransmissão serotoninérgica, como a triptofana, 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: casos de prolongamento do intervalo QTc e *Torsade de pointes* 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.

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

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 distúrbio do pânico. Durante o programa de desenvolvimento para 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 à 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 (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.

Sangramento anormal/Hemorragia: houve relatos de sangramento anormal com ISRS de equimose e púrpura até hemorragias fatais. Recomenda-se cautela aos pacientes em tratamento com 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 nãoesteroides [AINEs]) assim como em pacientes com histórico de distúrbios de sangramento (vide “**Interações Medicamentosas**”).

Hiponatremia: hiponatremia pode ocorrer como resultado do tratamento com ISRSs ou inibidores da recaptação da norepinefrina e serotonina (IRNSs) incluindo o cloridrato de sertralina. Em muitos casos, 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 desenvolverem hiponatremia com ISRSs ou IRNSs. Mesmo pacientes que tomam diuréticos ou aqueles que apresentam depleção de volume, podem apresentar um risco maior (vide “**Posologia e Modo de usar - Uso em idosos**”). A descontinuação de DIELOFT deve ser considerada em pacientes com hiponatremia sintomática e deve ser instituída intervenção médica apropriada. 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 TOC e depressão, transtorno do pânico e depressão, TEPT e depressão, e fobia social e depressão, as mesmas precauções observadas durante o tratamento de pacientes com depressão devem ser observadas durante o tratamento de pacientes com TOC, transtorno do pânico, TEPT ou fobia social.

Diabetes/perda do controle de glicemia: novos casos de diabetes mellitus foram relatados em pacientes recebendo ISRS incluindo a sertralina. Perda do controle glicêmico incluindo tanto hiperglicemia quanto hipoglicemia também foram relatados em pacientes com ou sem diabetes pré-existente. 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, que poderão ser ajustadas concomitantemente.

Exames laboratoriais: exames de urina falsos-positivos por imunoensaio para benzodiazepínicos foram relatados em pacientes tomando sertralina. Isso se deve à falta de especificidade dos testes. Os resultados falsos-positivos podem ser esperados por vários dias

após descontinuação da terapia com sertralina. Testes confirmatórios tais como cromatografia a gás/espectometria de massa, poderão distinguir a sertralina dos benzodiazepínicos.

Fraturas ósseas: estudos epidemiológicos mostram um risco aumentado de fraturas ósseas em pacientes que recebem Inibidores da Recaptação de Serotonina (ISRS), incluindo a sertralina. O mecanismo que leva a esse risco não é totalmente conhecido.

Glaucoma de ângulo fechado: os ISRS, incluindo a 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.

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 “**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.

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 $C_{\text{máx}}$ e área sob a curva (AUC) aproximadamente 3 vezes maior em comparação a indivíduos saudáveis. Não foram observadas diferenças significantes na ligação às proteínas plasmáticas entre os dois grupos. O uso de DIELOFT em pacientes com doença hepática deve ser feito com cuidado. Uma dose menor ou menos frequente deve ser considerada para pacientes com insuficiência hepática.

Uso na insuficiência renal: a sertralina é extensamente metabolizada. A excreção do fármaco inalterado na urina é uma via de eliminação pouco significativa. Em estudos de pacientes com insuficiência renal de grau leve a moderado (*clearance* de creatinina de 30 a 60 mL/min) ou insuficiência renal de grau moderado a grave (*clearance* de creatinina de 10 a 29 mL/min), os parâmetros farmacocinéticos de dose múltipla (AUC_{0-24} ou $C_{\text{máx}}$) 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.

Uso em crianças: a segurança e a eficácia do uso da sertralina foram estabelecidas para pacientes pediátricos (com idades variando entre 6 e 17 anos) apenas para o tratamento do TOC (vide “**Posologia e Modo de Usar – Uso em Crianças**”).

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

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. Contudo, nas doses correspondentes a 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 sobrevivência neonatal após a administração materna de sertralina em doses aproximadamente cinco vezes à dose máxima diária recomendada para humanos (mg/kg).

Efeitos similares na sobrevivência neonatal foram também observados com outros fármacos antidepressivos. O significado clínico destes efeitos é desconhecido.

Não há estudos 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 responsável deve ser informado que ocorreram relatos de sintomas pós-comercialização, incluindo aqueles compatíveis com as reações de abstinência em alguns neonatos, cujas mães estavam sob tratamento com antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), incluindo a sertralina.

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

A exposição a ISRS durante a gravidez avançada pode causar aumento do risco de desenvolvimento de hipertensão pulmonar persistente em recém-nascidos (HPPRN). A HPPRN ocorre em 1 a 2 recém-nascidos 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 HPPRN e 836 mulheres que tiveram crianças nascidas saudáveis, o risco de desenvolvimento de HPPRN foi aproximadamente 6 vezes maior para crianças expostas a 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 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 HPPRN de 3,6 (95% IC 1,2 a 8,3) associada a uma combinação de relato do paciente de uso materno de ISRS “no início da gravidez” e prescrição pré-natal de ISRS “na gravidez avançada”.

Categoria de risco na gravidez: C. 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 “**Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínicos**”).

Alteração na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Estudos clínicos de farmacologia demonstraram que o cloridrato de 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.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **IMAO:** vide “Contraindicações” e “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 de pimozida 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 “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 DIELOFT e álcool não é recomendado.
- **lítio:** 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 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 tratamento com sertralina e sumatriptana. Se o tratamento concomitante com sertralina e sumatriptana for clinicamente justificado, recomenda-se que os pacientes sejam acompanhados adequadamente (vide “Advertências e Precauções – Outros fármacos serotoninérgicos”).
- **fármacos serotoninérgicos:** vide “Advertências e Precauções”; veja também fentanila e seus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona, pentazocina e Síndrome Serotoninérgica.
- **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 também os itens “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 glibenclamida 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 P450 2D6:** 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 desse achado depende do grau de inibição e da indicação terapêutica do fármaco que será coadministrado. Os substratos da isoenzima CYP2D6 que apresentam uma indicação terapêutica restrita incluem os antidepressivos tricíclicos (ADTs) e antiarrítmicos da classe 1C, 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 CYP2D6).

- **fármacos metabolizados por outras enzimas do CYP (CYP3A3/4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2):**

CYP3A3/4: estudos de interação *in vivo* demonstraram que a administração crônica de 200 mg diários de sertralina não inibe a 6-beta-hidroxição do cortisol endógeno mediada pelo CYP3A3/4 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 CYP3A3/4. Os dados sugerem que a sertralina não seja um inibidor clinicamente relevante do CYP3A3/4.

CYP2C9: 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 CYP2C9 (vide os itens “Interações com outros fármacos”, “Fenitoína” e “Varfarina”).

CYP2C19: 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 CYP2C19 (vide “Interações com outros fármacos”).

CYP1A2: estudos *in vitro* indicam que a sertralina apresenta pouco ou nenhum potencial de inibir o CYP1A2.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DIELOFT deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da umidade.

Prazo de validade: 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 físicas e organolépticas

DIELOFT 50 mg: comprimido oblongo, na cor salmão, com sulco em uma das faces.

DIELOFT 100 mg: comprimido branco, liso, circular, biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

DIELOFT deve ser administrado em dose única diária, pela manhã ou à noite. Este medicamento, via oral, pode ser administrado com ou sem alimentos.

A dose máxima recomendada de DIELOFT é de 200 mg/dia.

Tratamento inicial

Depressão e TOC: o tratamento com DIELOFT 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, aumentando para 50 mg/dia após uma semana. 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 (durante todo o ciclo menstrual) ou apenas durante a fase lútea do ciclo, de acordo com orientação médica.

Titulação

Depressão, TOC, Transtorno do pânico, transtorno do estresse pós – traumático e fobia social: os pacientes que não responderem à dose de 50 mg podem ser beneficiados com um aumento da dose. As alterações nas doses devem ser realizadas com um intervalo mínimo de 1 semana, até a dose máxima recomendada de sertralina, 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, especialmente no tratamento de TOC.

Síndrome da tensão pré-menstrual (STPM) e transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM):

uma vez que a relação entre dose e efeito ainda não foi estabelecida para o tratamento dos sintomas da síndrome da tensão pré- menstrual e/ou transtorno disfórico pré-menstrual, as pacientes que participaram dos estudos clínicos foram tratadas com doses variando entre 50-150 mg/dia, com aumentos de dose a cada novo ciclo menstrual. As pacientes que não estiverem obtendo resultados com a dose de 50 mg/dia podem ser beneficiadas com aumentos de dose (incrementos de 50 mg a cada ciclo menstrual), até um máximo de 150 mg/dia quando administrado diariamente durante todo o ciclo menstrual, ou até um máximo de 100 mg/dia quando administrado somente durante a fase lútea do ciclo. Se a dose de 100 mg/dia for estabelecida para a fase lútea, titulações equivalentes a 50 mg/dia, por 3 dias, devem ser utilizadas no início do tratamento de cada fase lútea do ciclo.

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

Uso em crianças

Tratamento do TOC: a segurança e a eficácia do uso da sertralina foi estabelecida para pacientes pediátricos (com idades variando entre 6 e 17 anos) apenas para o tratamento do TOC. A administração de sertralina em pacientes pediátricos com idades variando entre 13 e 17 anos deve começar com 50 mg/dia. O tratamento de pacientes pediátricos com idades variando entre 6 e 12 anos deve começar com 25 mg/dia e aumentar para 50 mg/dia após uma semana. No caso de ausência de resposta clínica, a dose pode ser subsequentemente 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, 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 de 50 mg.

Titulação em crianças e adolescentes: uma vez que a meia-vida de eliminação da sertralina é de aproximadamente 24 horas, as mudanças de dosagem não devem ocorrer em intervalos menores que uma semana.

Uso em idosos

A mesma dosagem indicada para pacientes mais jovens pode ser utilizada em pacientes idosos. Mais de 700 pacientes idosos (idade superior a 65 anos) participaram de estudos clínicos que demonstraram a eficácia 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 “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 “Advertências e Precauções”).

Dose omitida

Caso o paciente se esqueça de administrar DIELOFT no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que se 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.

Tabela de Reações Adversas

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios no sangue e sistema linfático				Leucopenia*§, trombocitopenia*§	
Distúrbios do sistema imune			Hipersensibilidade*	Reação anafilactoide*	

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios endócrinos			Hipotireoidismo*	Secreção inapropriada de hormônio antidiurético* [§] , hiperprolactinemia* [§]	
Distúrbios do metabolismo e nutrição		Diminuição do apetite, aumento do apetite*		Diabetes mellitus*, hiponatremia* [§] , hipoglicemia*, hiperglicemia* [§]	
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Sintomas de depressão*, diminuição da libido*, agitação*, ansiedade*	Alucinação*, agressão*, humor eufórico*, estado confusional*, bruxismo*	Distúrbio psicótico* [§] , pesadelo* [§]	
Distúrbios do sistema nervoso	Sonolência, tontura, dor de cabeça*	Parestesia*, hipertonia*, tremor, contrações musculares involuntárias*	Coma*, convulsões*, síncope*, distúrbios extrapiramidais*, hipercinesia*, acatisia*, enxaqueca*, hipoestesia*	Síndrome de serotonina* [§] , distonia* [§]	
Distúrbios oculares		Deficiência visual*	Midríase*, edema periorbital*		
Distúrbios do ouvido e do labirinto		Zumbido*			
Distúrbios cardíacos		Palpitações*	Taquicardia*	Torsade de Pointes* [§]	
Distúrbios vasculares		Rubor*	Hemorragia*, hipertensão*	Vasoconstrição cerebral* [§] (incluindo síndrome da vasoconstrição cerebral reversível e síndrome de Call Fleming)	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Bocejo*	Broncospasmo*, epistaxe*		

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia, Boca seca, náusea	Vômito*, dor abdominal*, constipação*, dispepsia	Hemorragia gastrointestinal*	Pancreatite*§	
Distúrbios hepatobiliares				Lesão hepática*§	
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		Rash*, hiperidrose	Urticária*, púrpura*, prurido*, alopecia*	Necrólise epidérmica tóxica*§, síndrome de Stevens-Johnson*§, angioedema*§, rash esfoliativo*, reação de fotossensibilidade na pele*§	
Distúrbios músculo-esqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos		Artralgia*	Espasmos musculares*		
Distúrbios urinários e renais			Retenção urinária*, incontinência urinária*	Hematúria*, enurese*§	
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Distúrbios da ejaculação	Disfunção sexual, menstruação irregular*		Priapismo*, galactorreia*, ginecomastia*§	
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Fadiga*	Dor no peito*, mal-estar*	Distúrbios da marcha*, edema facial*, edema periférico*, pirexia*, astenia*	Síndrome de abstinência medicamentosa*§	
Investigações			Aumento da alanina aminotransferase*, aumento da aspartato aminotransferase*, diminuição do peso*, aumento do peso*, exames laboratoriais anormais*	Intervalo QT no eletrocardiograma prolongado*§, teste de função plaquetária anormal*§, colesterol sanguíneo aumentado*	
Lesões, envenenamento e complicações				Fratura*	

processuais					
-------------	--	--	--	--	--

* - Reações Adversas identificadas pós-comercialização

§ - Frequências das Reações Adversas estimadas através da “Regra de 3/n”

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

O cloridrato de 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, *torsade de pointes*, 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 pode ser utilizado como 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

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

Farm. Resp.: Dra. Conceição Regina Olmos
CRF-SP nº 10.772
MS – 1.0181.0554

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Macedo Costa, 55 – Campinas – SP
CNPJ 50.929.710/0001-79
Indústria Brasileira

IB200315



Medley.

Anexo B
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 expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/04/2015	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/03/2015	0247987/15-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/03/2015	1. INDICAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 15 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
12/06/2014	0468991/14-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/03/2014	0186401/14-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/03/2014	APRESENTAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 15 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
18/12/2013	1065783/13-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/09/2013	0798457/13-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/09/2013	APRESENTAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VPS	50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 15 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 15 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
02/09/2013	0733690/13-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de	05/07/2013	0544958/13-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	05/07/2013	APRESENTAÇÕES	VPS	50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 14 50 MG COM REV CT

		Texto de Bula – RDC 60/12			60/12				BL AL PLAS INC X 15 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 15 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
05/07/2013	0544958/13-8	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	0274586/13-1	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	VERSÃO INICIAL	VPS	50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 15 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30