

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIA DE
ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, DOS TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH Linkstr. 10 10785 Berlin	Zoloft 50 mg Zoloft 100 mg	50 mg. 100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH Linkstr. 10 10785 Berlin	Zoloft Lösungskonzentrat	20 mg/ml	Concentrado para solução oral	Oral use	20 mg/ml
Áustria	Pfizer Corporation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstr 1, 1210 Wien	Tresleen 50 mg - Filmdabletten	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
Bélgica	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels	Serlain	50 mg 100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
Bélgica	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels	Serlain	20 mg/ml	Concentrado para solução oral	Via oral	20 mg/ml
Bulgária	PFIZER EUROPE MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ	Zoloft	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	50 mg
Chipre	Pfizer Hellas A.E., 243 Messoghion Ave., 154 51 N. Psychiko, Athens Grécia	Zoloft	50 mg, 100 mg	Film Coated Tablet	Via oral	
Dinamarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup	Zoloft	25 mg, 50 mg, 100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
Dinamarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup	Zoloft	20 mg/ml	Concentrado para solução oral	Via oral	20 mg/ml
Eslovénia	Pfizer Luxembourg SARL	Zoloft	50 mg	Comprimidos revestidos	Via oral	

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
	Rond-Point du Kirchberg 51 Avenue J.F. Kennedy L-1855 Luxemburgo		100 mg	por película		
Eslovénia	Pfizer Luxembourg SARL Rond-Point du Kirchberg 51 Avenue J.F. Kennedy L-1855 Luxemburgo	Zoloft	20 mg/ml	Concentrado para solução oral	Oral use	20 mg/ml
Espanha	Pfizer S.A. Avda. de Europa, 20 B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Espanha	Besitran	50 mg, 100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
Espanha	Pfizer S.A. Avda. de Europa, 20 B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Espanha	Besitran	20 mg/ml	Concentrado para solução oral	Via oral	20 mg/ml
Espanha	Pfizer S.A. Avda. de Europa, 20 B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Espanha	Sertralina Pfizer	50 mg, 100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
Estónia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Zoloft	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
Finlândia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki	Zoloft	50 mg, 100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
Finlândia	Pfizer Oy	Zoloft	20 mg/ml	Concentrado para	Via oral	20 mg/ml

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
	Tietokuja 4 00330 Helsinki			solução oral		
França	Pfizer Holding France 23-25 avenue du Dr Lannelongue 75014 PARIS	ZOLOFT	25 mg, 50 mg 100 mg	Cápsulas	Via oral	
França	Pfizer Holding France 23-25 avenue du Dr Lannelongue 75014 PARIS	ZOLOFT	20 mg/ml	Concentrado para solução oral	Via oral	20 mg/ ml
França	Pfizer Holding France 23-25 avenue du Dr Lannelongue 75014 PARIS	SERTRALINE PFIZER	25 mg, 50 mg,	Cápsulas	Via oral	
França	Pfizer Holding France 23-25 avenue du Dr Lannelongue 75014 PARIS	SERTRALINE BERAL	100 mg	Cápsulas	Via oral	
França	Pfizer Holding France 23-25 avenue du Dr Lannelongue 75014 PARIS	SERTRALINE BERAL	20 mg/ml	Concentrado para solução oral	Via oral	20 mg/ml
Grécia	Pfizer Hellas A.E., 243 Messoghion Ave., 154 51 N. Psychiko Athens Grécia	Zoloft	50 mg, 100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
Holanda	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel	Zoloft 50	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
Holanda	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel	Zoloft 20 mg/ml	20 mg/ml	Concentrado para solução oral	Via oral	20 mg/ml
Hungria	Pfizer Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 53.	Zoloft 50 mg film tableta	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
	MOM Park F Épület					
Hungria	Pfizer Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 53. MOM Park F Épület	Zoloft 20 mg/ml oldat	20 mg/ml	Concentrado para solução oral	Via oral	20 mg/ml
Irlanda	Pfizer Healthcare Ireland 9 Riverwalk National Digital Park Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanda	Lustral	50 mg, 100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
Islândia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup	Zoloft	25 mg, 50 mg, 100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
Islândia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup	Zoloft	20 mg/ml	Concentrado para solução oral	Via oral	20 mg/ml
Itália	Pfizer Italia S.r.l. S.S. 156, Km 50 04010 Borgo San Michele (LT)	ZOLOFT	25 mg, 50 mg, 100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
Itália	Pfizer Italia S.r.l. S.S. 156, Km 50 04010 Borgo San Michele (LT)	ZOLOFT	50 mg	Cápsulas	Via oral	
Itália	Pfizer Italia S.r.l. S.S. 156, Km 50 04010 Borgo San Michele (LT)	ZOLOFT	20 mg/ml	Concentrado para solução oral	Via oral	20 mg/ml
Itália	Bioindustria Farmaceutici S.r.l. S.S. 156, Km 50 04010 Borgo San Michele (LT)	TATIG	50 mg 100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
Itália	Bioindustria Farmaceutici S.r.l. S.S. 156, Km 50	TATIG	50 mg	Cápsulas	Via oral	

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
	04010 Borgo San Michele (LT)					
Itália	Bioindustria Farmaceutici S.r.l. S.S. 156, Km 50 04010 Borgo San Michele (LT)	TATIG	20 mg/ml	Concentrado para solução oral	Via oral	20 mg/ml
Letónia	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	ZOLOFT	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
Lituânia	Pfizer Limited, UK, Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Zoloft	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
Luxemburgo	PFIZER S.A Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels	Serlain	50 mg 100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
Luxemburgo	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels	Serlain	20 mg/ml	Concentrado para solução oral	Via oral	20 mg/ml
Malta	Pfizer Hellas A.E., 243 Messoghion Ave., 154 51 N. Psychiko Athens Grécia	Lustral	50 mg, 100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
Noruega	Pfizer AS POBox 3 1324 Lysaker Noruega	Zoloft	25 mg, 50 mg, 100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
Noruega	Pfizer AS POBox 3	Zoloft	20 mg/ml	Concentrado para solução oral	Via oral	20 mg/ml

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
	1324 Lysaker Noruega					
Polónia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Zoloft	50 mg, 100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
Polónia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9 NJ Reino Unido	Zoloft	20 mg/ml	Concentrado para solução oral	Via oral	20 mg/ml
Portugal	Laboratórios Pfizer Lda. Lagoas Park Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Zoloft	50 mg 100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
Portugal	Laboratórios Pfizer Lda. Lagoas Park Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Zoloft	20 mg/ml	Concentrado para solução oral	Via oral	20 mg/ml
Reino Unido	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Lustral	50 mg, 100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
Répubblica Checa	Pfizer s.r.o., Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Répubblica Checa	Zoloft 50 mg Zoloft 100 mg	50 mg 100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Republica Eslováquia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Zoloft	50 mg 100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
República Eslováquia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Zoloft OC	20 mg/ml	Concentrado para solução oral	Via oral	20 mg/ml
Roménia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9 NJ Reino Unido	Zoloft 50 mg Zoloft 100 mg	50 mg, 100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
Roménia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9 NJ Reino Unido	Zoloft	20 mg/ml	Concentrado para solução oral	Via oral	20 mg/ml
Suécia	Pfizer AB Vetenskapsvägen 10 191 90 Sollentuna Suécia	Zoloft	25 mg 50 mg 100 mg 25 + 50 mg (embalagem de início de terapêutica)	Comprimidos revestidos por película	Via oral	
Suécia	Pfizer AB Vetenskapsvägen 10 191 90 Sollentuna Suécia	Zoloft	20 mg/ml	Concentrado para solução oral	Via oral	20 mg/ml

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO ZOLOFT E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VER ANEXO I)

O composto activo do Zoloft e denominações associadas é a sertralina, um inibidor selectivo de recaptação da serotonina (ISRS). A sertralina está aprovada para o tratamento da depressão e, além disso, em alguns Estados-Membros, o medicamento obteve aprovação para o tratamento da perturbação de ansiedade social, perturbação de pânico (com ou sem perturbação de agorafobia), perturbação pós-stress traumático (PPST) e perturbação obsessiva-compulsiva (POC). Em alguns Estados-Membros, a POC constitui também uma indicação nas crianças e adolescentes (idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos). O Zoloft foi incluído na lista de medicamentos para a harmonização do Resumo das Características do Medicamento (RCM), redigida pelo CMD(h), nos termos do número 2 do artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada.

Secção 4.1 – Indicações: Perturbação de pânico com ou sem perturbação de agorafobia

O Titular da AIM forneceu pormenores do programa clínico que corrobora esta indicação, constituído por quatro ensaios clínicos multicêntricos, em dupla ocultação, controlados por placebo, e um estudo de interrupção do tratamento aleatorizado. A variável de eficácia primária foi definida com base no número médio de ataques de pânico nas duas últimas semanas de tratamento. Os resultados indicaram que, no que se refere ao parâmetro de avaliação final de eficácia primário, três dos estudos demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa das perturbações de pânico em comparação com placebo, ao passo que o quarto estudo não o fez. Para o estudo de interrupção do tratamento aleatorizado, os doentes foram recrutados nos estudos a curto prazo acima descritos e num outro estudo de 10 semanas. O parâmetro de avaliação final primário consistiu na percentagem de indivíduos com uma recidiva. Os resultados apresentados indicaram que apenas 6 doentes recidivaram durante a fase de interrupção do tratamento deste estudo, 6 % no braço do placebo e 1 % no braço da sertralina. A baixa ocorrência de recidivas neste estudo sugere que a prevenção das recidivas após 1 ano de tratamento pode não ser necessária, mas o estudo não fornece informações sobre a necessidade de prevenção das recidivas após um tratamento agudo (12 semanas).

O CHMP concluiu que a eficácia a curto prazo foi demonstrada, mas que se mantêm as reservas relativamente à ausência de provas em termos de prevenção das recidivas. Além disso, o estudo sobre a prevenção das recidivas não forneceu provas relativas à necessidade de continuar o tratamento após uma fase de tratamento agudo (de cerca de 10 a 12 semanas). Consequentemente, considerou-se que foram fornecidas provas insuficientes para fundamentar a duração do tratamento nas perturbações de pânico.

O perfil de segurança da sertralina é aceitável e o CHMP concluiu que a recomendação geral vai no sentido de conceder uma indicação para o tratamento da perturbação de pânico com o seguinte enunciado:

“A sertralina está indicada no tratamento da perturbação de pânico, com ou sem agorafobia.”

O CHMP implementou o seguinte texto na secção 4.2 do RCM, para indicar que a necessidade de um tratamento continuado deve ser regularmente avaliada:

“O tratamento continuado na perturbação de pânico e POC deve ser regularmente avaliado, na medida em que a prevenção das recidivas não foi demonstrada para essas perturbações”.

Secção 4.1 – Indicações: Perturbação pós-stress traumático (PPST)

O Titular da AIM apresentou dados do programa clínico para a indicação PPST, constituído por quatro ensaios clínicos de curta duração, em dupla ocultação, controlados por placebo, e dois estudos

a longo prazo sobre a eficácia e segurança. Os quatro estudos de curta duração controlados por placebo foram realizados em doentes com PPST e consistiram numa fase introdutória de 1/2 semanas em ocultação simples e com placebo, seguida pelo tratamento de 12 semanas em dupla ocultação. Um estudo recrutou veteranos militares do sexo masculino, nos quais a causa primária da PPST estava, em grande medida, relacionada com o combate no palco de guerra e que sofriam há muito de PPST. Nos outros três estudos de curta duração, a maioria dos doentes eram mulheres com PPST provocada por violência doméstica ou maus-tratos sexuais/físicos. A variável de eficácia primária consistiu na pontuação de gravidade total da CAPS-2 (*Clinician-Administered PTSD scale* – Escala da PPST ministrada pelo médico). Os resultados mostram que apenas dois dos quatro estudos demonstraram eficácia, ao passo que os dois outros estudos foram negativos. Relativamente à demonstração da eficácia da sertralina, o CHMP considerou que os resultados do estudo nos veteranos de guerra (conhecidos por serem uma população resistente ao tratamento) estão explicados, mas o motivo para o efeito negativo no segundo estudo não está explicado, ainda que esteja, provavelmente, relacionado com o inesperado alto desempenho do grupo do placebo. Além disso, o CHMP foi de parecer que o efeito da sertralina na PPST deve-se, pelo menos parcialmente, ao seu efeito na depressão (HAMD). Não foi demonstrado um efeito directo na PPST durante o controlo relativo ao efeito na depressão. Os efeitos obtidos nos estudos de curta duração parecem ser limitados às mulheres e não foi possível demonstrar qualquer efeito nos homens, tendo o CHMP considerado que tal se deve a diferenças entre homens e mulheres a nível das variáveis no início dos estudos. Uma outra questão é o efeito na depressão e o efeito da cronicidade, na medida em que apenas foram analisados os subgrupos definidos por uma cronicidade <5 anos ou >5 anos ao passo que, segundo os critérios do DSM, a PPST crónica inicia-se a partir de >3 meses. Consequentemente, ainda não é claro se os resultados relativos à eficácia podem ser extrapolados para doentes com um início mais recente, com PPST aguda (< 3 meses) e nos doentes com PPST crónica (> 3 meses).

Relativamente à segurança, a incidência de efeitos adversos no dossiê da PPST situa-se dentro do intervalo referido em estudos sobre outras indicações e os efeitos adversos graves não foram considerados como estando relacionados com a medicação do estudo. Registou-se uma tentativa de suicídio e um caso notificado de sobredosagem de sertralina, mas não ocorreu qualquer morte nos estudos. O CHMP concordou que, globalmente, a segurança da sertralina no tratamento da PPST é semelhante à observada na PDM (perturbação depressiva major) e não levanta novas questões.

Em conclusão, a falta de eficácia consistente e a origem desconhecida da resposta baixa no estudo negativo são motivo de preocupação. A interferência dos sintomas depressivos e o seu efeito na PPST continua a ser um problema porque estes factores não foram suficientemente controlados. Contudo, o CHMP considerou que os dois estudos positivos permitem demonstrar a eficácia e adoptou a seguinte indicação:

“A sertralina está indicada no tratamento da perturbação pós-stress traumático (PPST)”,

desde que o seguinte texto referente à PPST seja inserido na secção 5.1:

“Os dados combinados dos 3 estudos da PPST na população em geral registaram uma taxa de resposta mais baixa nos homens do que nas mulheres. Nos dois ensaios positivos da população em geral, as taxas de doentes com resposta do sexo masculino e feminino, sertralina vs. placebo, foram semelhantes (mulheres: 57,2 % vs. 34,5 %; homens: 53,9 % vs. 38,2 %). Os números de doentes do sexo masculino e feminino nos ensaios agrupados da população em geral foram de 184 e 430, respectivamente, o que faz com que, nas mulheres, os resultados tenham sido mais sólidos e nos homens tenham estado associados a outras variáveis de nível inicial (mais consumo de estupefacientes, maior duração, origem do trauma, etc.), que estão correlacionadas com um efeito menor”.

Secção 4.1 – Indicações: Perturbação de ansiedade social

O programa clínico para a indicação relativa à perturbação de ansiedade social consistiu em dois ensaios clínicos a curto prazo, em dupla ocultação, aleatorizados e controlados por placebo, e em dois

estudos a longo prazo sobre a eficácia e segurança. Os dois estudos a curto prazo controlados por placebo foram realizados em doentes com perturbação de ansiedade social. As variáveis de eficácia primárias nos diferentes estudos foram a LSAS (*Liebowitz Social anxiety Symptom Scale* – Escala de sintomas de ansiedade social de Liebowitz) e a BSPS (*Duke Brief Social Anxiety disorder Scale* – Escala breve de perturbação de ansiedade social de Duke). Os resultados apresentados mostraram que a melhoria da variável dos resultados primária foi, em termos estatísticos, significativamente maior no braço da sertralina *versus* placebo. Os resultados fornecidos também indicam que as taxas de recidiva no braço da sertralina/sertralina são significativamente mais baixas em comparação com as taxas nos braços da sertralina/placebo e placebo/placebo. Os resultados positivos que foram obtidos em dois estudos relativamente às melhorias médias em escalas de ansiedade social e relativamente aos doentes com resposta parecem ser suficientemente sólidos para corroborar a eficácia a curto prazo. A avaliação das provas relativas à eficácia a longo prazo e prevenção das recidivas indica que os estudos não foram realizados estritamente de acordo com as directrizes. O estudo a longo prazo (24 semanas) sugere a eficácia do tratamento a longo prazo, mas inclui os braços da terapêutica de exposição, que podem ter interferido com a interpretação dos resultados. Globalmente, os resultados dos dois estudos combinados sugerem a manutenção do efeito a longo prazo.

Em termos de segurança, a incidência de todos os efeitos adversos situa-se dentro do intervalo referido para a aplicação da sertralina na depressão maior e a experiência pós-comercialização não refere quaisquer efeitos adversos que mereçam uma atenção ou uma preocupação especiais no pedido referente a esta indicação. Consequentemente, os resultados globais dos estudos da sertralina corroboram a eficácia a curto e a longo prazo e, como não surgiram questões de segurança inesperadas contra o perfil de segurança conhecido da sertralina no tratamento da depressão, o CHMP considerou que o perfil benefício/risco para a indicação de perturbação de ansiedade social é positivo e aprovou a seguinte indicação:

“A sertralina está indicada no tratamento da perturbação de ansiedade social”.

Secção 4.1 – Indicações: Perturbação obsessiva-compulsiva (POC) (nos adultos)

O Titular da AIM apresentou o programa clínico relativo à indicação POC constituído por cinco ensaios clínicos a curto prazo, em dupla ocultação, controlados por placebo, um estudo a curto prazo, em dupla ocultação, não controlado por placebo, com um agente de comparação activo, e dois estudos a longo prazo sobre a eficácia e segurança. Todos os estudos incluíram doentes com Perturbação Obsessiva-Compulsiva (POC) de acordo com o DSM-III ou III-R. Os resultados dos estudos a curto prazo mostram que 3 dos 5 estudos controlados por placebo apresentaram resultados estatisticamente significativos e que estes resultados são corroborados pela análise dos doentes com resposta, que aponta para uma percentagem mais alta de doentes com resposta nos braços activos em comparação com o placebo. Os dois outros estudos foram negativos. O CHMP foi de parecer que, globalmente, a eficácia modesta a curto prazo foi demonstrada nestes estudos. Em pedidos prévios, o Titular da AIM apresentara dados de um estudo de interrupção do tratamento controlado por placebo (estudo de prevenção das recidivas) no qual os doentes com resposta ao tratamento sem ocultação com duração de 1 ano tinham sido aleatorizados para o tratamento com a sertralina ou placebo durante 28 semanas. Os resultados desse estudo foram tidos em conta. O CHMP foi de parecer que a definição de segunda recidiva utilizada nesse estudo, baseada apenas no critério do investigador em vez de medidas objectivas da POC, não pode ser considerada uma definição de recidiva aceitável dado que não é objectiva e não necessariamente baseada nos sintomas específicos da perturbação. Consequentemente, o CHMP considerou que a eficácia a longo prazo (manutenção do efeito) não foi demonstrada.

Em conclusão, o CHMP foi de parecer que a sertralina demonstra um efeito modesto a curto prazo e que a segurança parece ser aceitável. Contudo, mantêm-se reservas devido à ausência de provas em termos de prevenção das recidivas. Os dois estudos a longo prazo não foram concebidos para avaliar a prevenção das recidivas e os resultados significativos que foram obtidos referiram-se à recidiva subjectivamente definida, o que não é aceitável. Consequentemente, o CHMP considera que foram fornecidas provas insuficientes para corroborar a duração do tratamento na POC. A

recomendação com base nas provas relativas à eficácia e segurança vai no sentido de conceder a seguinte indicação para o tratamento da POC:

“A sertralina está indicada no tratamento da perturbação obsessiva-compulsiva (POC) nos adultos”,

desde que a falta de resultados de eficácia a longo prazo se reflecta na secção 4.2 do RCM, indicando a necessidade de avaliação regular da continuação do tratamento, com o seguinte enunciado:

“O tratamento continuado na perturbação de pânico e POC deve ser regularmente avaliado, na medida em que a prevenção das recidivas não foi demonstrada para estas perturbações”.

Secção 4.1 – Indicações: Perturbação obsessiva-compulsiva (nos doentes pediátricos)

Apenas um estudo foi apresentado para corroborar a indicação pediátrica, um estudo de 12 semanas, aleatorizado e em dupla ocultação, com um braço de sertralina e um outro de placebo. O estudo incluiu crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos. Dois estudos prévios adicionais de extensão sem ocultação (que não foram apresentados dentro do contexto deste dossiê) mostraram efeitos adversos graves, alguns dos quais possivelmente relacionados com o fármaco do estudo, incluindo reacções agressivas graves, nervosismo e reacções paranóides, duas convulsões grande mal graves, ideação suicida exacerbada e ideação homicida. Além do mais, relativamente à segurança, não foram apresentados dados sobre os parâmetros endócrinos, efeitos na cognição e outros parâmetros de maturação. A eficácia e a segurança não foram estudadas em termos da segurança a longo prazo, efeitos a longo prazo nos parâmetros endócrinos, no desenvolvimento sexual, cognitivo e emocional e noutros parâmetros de maturação. O CHMP considerou que a falta de quaisquer provas que sugiram uma diferença entre as crianças e os adultos não é sinónimo de que a perturbação seja idêntica nos 2 grupos. O início da POC pediátrica partilha semelhanças importantes com a perturbação nos adultos, mas mostra também diferenças importantes. O estudo apresentado de 12 semanas em dupla ocultação em 187 crianças (idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos) corrobora a eficácia da sertralina, mas não foi apresentada uma justificação para a dose em crianças e a relevância clínica dos resultados não foi determinada. O CHMP considerou que os estudos sem ocultação não são apropriados para demonstrar a eficácia a longo prazo para efeitos reguladores e que um único estudo não é suficiente para corroborar uma indicação pediátrica.

O CHMP considerou que, na medida em que o placebo não foi utilizado, é difícil pôr em perspectiva os efeitos adversos observados. Relativamente à dosagem, não existem motivos para acreditar que os efeitos da resposta à dose seriam visíveis nas crianças e adolescentes e, subsequentemente, desapareceriam na idade adulta e o CHMP considerou que não existem provas que corroborem a dose mínima eficaz nas crianças e nos adolescentes. Para fornecer provas da segurança a longo prazo, o Titular da AIM propôs aumentar a actual AIS (*Data Capture Aid* – Auxílio para a Captura de Dados) e monitorizar todos os efeitos adversos (EA) pediátricos (menos de 18 anos de idade) notificados, incluídos na base de dados de segurança de farmacovigilância e, por último, avaliar de forma mais pormenorizada os EA de interesse nestes casos. O CHMP concluiu que a segurança nas crianças e adolescentes não foi suficientemente determinada, sendo necessário um compromisso para estudar de forma mais aprofundada a segurança nos doentes pediátricos.

Consequentemente, o Titular da AIM comprometeu-se a fornecer um estudo de segurança a longo prazo que analise os aspectos do crescimento, maturação sexual, desenvolvimento cognitivo e emocional e apresentou a sinopse de um estudo para avaliação do CHMP. O CHMP concordou com os aspectos gerais do estudo proposto, mas solicitou a inclusão de um grupo de controlo constituído, por exemplo, por doentes não tratados com ISRS ou tratados apenas com psicoterapia. O Titular da AIM apresentou uma sinopse revista do estudo, incluindo agora um grupo de controlo não-exposto à sertralina. Após a avaliação desta sinopse, a proposta do estudo foi aceite. O CHMP foi de parecer que, com base na discussão prévia no seio do Comité e dada a sinopse revista do estudo apresentada

pelo Titular da AIM, a indicação POC nos doentes pediátricos é, também agora, considerada aceitável e, conseqüentemente, adoptou a seguinte indicação:

“A sertralina está indicada no tratamento da perturbação obsessiva-compulsiva (POC) em adultos e doentes pediátricos com idade compreendida entre os 6 e os 17 anos de idade.”

Com a condição de que o seguinte texto seja inserido na secção 5.1 do RCM:

“Faltam os dados relativos à eficácia a longo prazo nesta população pediátrica. Contudo, foram realizados ensaios clínicos com uma duração máxima de 64 semanas e o perfil de segurança é consistente com o dos adultos. Não existem dados disponíveis para crianças com menos de 6 anos de idade.”

Desde que o seguinte compromisso seja aceite pelo Titular da AIM:

“O Titular da AIM comprometeu-se a realizar um estudo de segurança a longo prazo que analise os aspectos do crescimento, maturação sexual, desenvolvimento cognitivo e emocional para corroborar a indicação POC pediátrica nos doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos de idade. Este estudo inclui um grupo de comparação constituído por doentes pediátricos tratados apenas com psicoterapia”.

Secção 4.1 – Indicações: Depressão (PDM)

No total, foram realizados 13 ensaios controlados e aleatorizados a curto prazo com o intuito de corroborar a indicação PDM, além de um estudo de interrupção do tratamento aleatorizado e vários outros estudos a longo prazo. Os resultados destes estudos apontam para um perfil benefício/risco positivo para a PDM. As provas que corroboram a indicação PDM foram consideradas aceitáveis e o CHMP centrou-se na avaliação das provas que corroboram a indicação adicional: *“incluindo depressão acompanhada por sintomas de ansiedade, nos doentes com ou sem antecedentes de mania”*. Uma revisão dos ensaios incluída neste dossiê referiu que dois ensaios incluíram doentes com perturbação bipolar e um outro doentes com depressão acompanhada por sintomas de ansiedade. O CHMP considerou que os resultados destes três ensaios não corroboram a adição de *“incluindo depressão acompanhada por sintomas de ansiedade, nos doentes com ou sem antecedentes de mania”* à indicação de Episódios Depressivos Major (PDM). Os dados apresentados para corroborar a indicação adicional de tratamento da ansiedade proposta pelo Titular da AIM consistiram em diversos estudos que mostravam que os grupos tratados com a sertralina apresentavam consistentemente uma maior redução do Factor Ham-D para a ansiedade e a somatização do que o grupo do placebo. O CHMP considerou que, na medida em que a ansiedade é uma parte inerente da perturbação de depressão, uma diminuição da ansiedade na escala de Hamilton não pode ser vista como separada devido a possíveis interações com a melhoria da depressão. O efeito na ansiedade é considerado como fazendo parte do efeito antidepressivo e, como tal, a indicação não pode ser concedida. Além disso, as melhorias a nível da ansiedade apresentadas pelo Titular da AIM estão longe de impressionar e não são significativas. A prevenção das recidivas e recorrências não foi inicialmente pedida pelo Titular da AIM, mas proposta durante a avaliação do CHMP. Ao observar que a PDM é tida como uma patologia crónica ou intermitentemente crónica, na qual o tratamento se destina a melhorar e, possivelmente, a interromper o curso natural do episódio, o CHMP considerou desnecessário aceitar esta indicação separada. Em conclusão, o estudo da recorrência é o primeiro estudo de prevenção de recorrências num ensaio com doentes depressivos com pelo menos três episódios documentados de perturbação depressiva major nos últimos 4 anos. O desenho é, em grande medida, adequado mas, considerando que este ensaio é realizado em doentes com episódios depressivos recorrentes, o enunciado adequado do RCM deve mencionar a descrição das populações de doentes e episódios anteriores na secção 5.1. Resumindo, o CHMP adoptou o seguinte enunciado harmonizado:

“A sertralina está indicada no tratamento de episódios depressivos major. Prevenção da recorrência de episódios depressivos major.”

Secção 4.2 - Posologia e modo de administração

Segundo o Titular da AIM, as diferenças nesta secção estão relacionadas com diferenças nas formulações que foram aprovadas. O Titular da AIM apresentou dados decorrentes de uma série de estudos destinados a corroborar o texto harmonizado proposto para esta secção. Em geral, o CHMP considerou que os enunciados propostos pelo Titular da AIM são aceitáveis. Quanto à posologia dos doentes pediátricos com POC, o CHMP solicitou a inserção de um aviso na secção 4.4 e adoptou o seguinte enunciado:

“As doses subsequentes podem ser aumentadas no caso de uma resposta inferior à desejada em incrementos de 50 mg ao longo de um período de algumas semanas, conforme necessário. A dosagem máxima é de 200 mg por dia. Contudo, os pesos corporais geralmente mais baixos das crianças em comparação com os dos adultos devem ser tomados em linha de conta ao aumentar a dose a partir de 50 mg. As alterações posológicas não devem ocorrer em intervalos inferiores a uma semana”.

Relativamente ao uso de sertralina na insuficiência hepática e na insuficiência renal, o CHMP concordou com o enunciado proposto pelo Titular da AIM para efeitos de harmonização.

Secção 4.3 - Contra-indicações

Em geral, o enunciado harmonizado proposto pelo Titular da AIM foi aceite pelo CHMP. Relativamente à pimizida, o CHMP concordou com a proposta do Titular da AIM: *“A ingestão concomitante de pimizida está contra-indicada (ver secção 4.5)”* e, quanto à insuficiência hepática, o CHMP considerou que os doentes com insuficiência hepática significativa não constituem uma contra-indicação rigorosa para a toma de sertralina, sendo fornecidas advertências adequadas acerca do uso recomendado da sertralina nos doentes com insuficiência hepática na secção 4.2 e na secção 4.4 do RCM harmonizado proposto. Nestas duas secções, é aconselhada precaução e o uso de uma dose mais baixa ou menos frequente nos doentes com insuficiência hepática.

Além disso, o Titular da AIM propôs enunciados harmonizados para as secções 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 e 4.9 bem como para as secções 5.1, 5.2 e 5.3. Os textos propostos pelo Titular da AIM foram, em geral, aceites pelo CHMP, com algumas alterações menores ocasionais. Foram ainda feitos comentários às restantes secções do RCM, e para todas as secções, a rotulagem e o folheto informativo foram revistos em conformidade.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO

Considerando que

- o âmbito do recurso foi a harmonização dos Resumos das Características do Medicamento, da rotulagem e do folheto informativo,
- os Resumos das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos Titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica efectuada no âmbito do Comité,
- os compromissos no sentido de *“realizar um estudo de segurança a longo prazo que analise os aspectos do crescimento, maturação sexual, desenvolvimento cognitivo e emocional para corroborar a indicação de POC pediátrica nos doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos de idade. Este estudo inclui um grupo de comparação constituído por doentes pediátricos tratados apenas com psicoterapia”* e também para *“fornecer os dados não-clínicos relevantes sobre a toxicidade animal juvenil que são do domínio público, com o intuito de justificar o motivo pelo qual não é necessário gerar dados adicionais neste campo”* foram aceites pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado,

o CHMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo são apresentados no Anexo III relativamente a Zoloft e denominações associadas (ver Anexo I).

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg comprimidos revestidos por película
Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg comprimidos revestidos por película
Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg comprimidos revestidos por película

Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg cápsulas
Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg cápsulas
Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg cápsulas

Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg/ml concentrado para solução oral

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

[A ser completado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Sertralina está indicada para o tratamento de:

Episódio depressivos major. Prevenção de recorrência de episódios depressivos major.
Perturbação de pânico, com ou sem agorafobia.
Perturbação Obsessiva-Compulsiva (POC) em adultos e doentes pediátricos com 6-17 anos de idade.
Perturbação de ansiedade social.
Perturbação de Stress Pós-Traumático (PTSD).

4.2 Posologia e modo de administração

Sertralina deve ser administrada em toma única diária de manhã ou à noite.
Os comprimidos de sertralina podem ser administrados com ou sem alimentos.
As cápsulas de sertralina devem ser administradas com alimentos.
O concentrado para solução oral de sertralina pode ser administrado com ou sem alimentos.
O concentrado para solução oral de sertralina deve ser diluído antes da utilização (ver secção 6.6).

Tratamento inicial

Depressão e POC

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

Perturbação de Pânico, PTSD e Perturbação de Ansiedade Social

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

Titulação

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

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

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

Manutenção

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

Depressão

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

Perturbação de pânico e POC

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

Doentes pediátricos

Crianças e adolescentes com perturbação obsessiva compulsiva

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

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

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

Não foi demonstrada eficácia em doentes pediátricos com depressão *major*.

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

Utilização no idoso

A dose deve ser ajustada com precaução em idosos, uma vez que o risco de hiponatremia pode estar aumentado (ver secção 4.4).

Utilização na insuficiência hepática

A utilização da sertralina em doentes com doença hepática deve ser feita com precaução. Em doentes com insuficiência hepática, deve ser considerada a utilização de uma dose menor ou menos frequente (ver secção 4.4). A sertralina não deve ser utilizada nos casos de insuficiência hepática grave, uma vez que não estão disponíveis dados clínicos (ver secção 4.4).

Utilização na insuficiência renal

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

Sintomas de privação observados na descontinuação da sertralina

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

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

A administração concomitante de inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) está contra-indicada, devido ao risco de síndrome serotoninérgica que inclui sintomas como agitação, tremor e hipertermia. O tratamento com sertralina não deve ser iniciado no período de, pelo menos, 14 dias após descontinuação do tratamento com um IMAO irreversível. A sertralina deve ser descontinuada, pelo menos, 7 dias antes do início do tratamento com um IMAO irreversível (ver secção 4.5).

A administração concomitante da pimozida é contra-indicada (ver secção 4.5).

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

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

Outros fármacos serotoninérgicos ex. triptofano, fenfluramina e agonistas 5-HT

A co-administração de sertralina e outros fármacos que aumentam os efeitos da neurotransmissão serotoninérgica, tais como triptofano ou fenfluramina ou agonistas 5-HT, ou o produto à base de hipericão (*Hypericum perforatum*), deve ser efectuada com precaução e evitada sempre que possível, atendendo ao potencial desenvolvimento de interacções farmacodinâmicas.

Activação de hipomania ou mania

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

Esquizofrenia

Os sintomas psicóticos podem ser agravados em doentes esquizofrénicos.

Crises epiléticas

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

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

A depressão está associada a um aumento do risco de ideação suicida, auto-agressividade e suicídio (pensamentos/comportamentos relacionados com suicídio). O risco prevalece até que ocorra remissão

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

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

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

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

Utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos

A sertralina não deve ser utilizada no tratamento de crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, excepto nos casos de doentes com perturbação obsessiva-compulsiva com 6-17 anos de idade. Foram observados com maior frequência comportamentos relacionados com o suicídio (tentativa de suicídio e ideação suicida) e hostilidade (predominantemente agressão, comportamento de oposição e cólera) em ensaios clínicos com crianças e adolescentes tratados com antidepressivos, em comparação com os que se encontravam a tomar placebo. Se, não obstante, com base na necessidade clínica, a decisão de tratamento for tomada, o doente deve ser rigorosamente monitorizado em relação ao aparecimento de sintomas suicidas. Não estão disponíveis dados de segurança a longo prazo em crianças e adolescentes no que se refere ao crescimento, à maturação e ao desenvolvimento cognitivo e comportamental. Os médicos devem monitorizar os doentes pediátricos em tratamento prolongado para alterações nestes sistemas corporais.

Alterações hemorrágicas/hemorragia

Foram notificados casos de alterações hemorrágicas cutâneas, tais como equimoses e púrpura e outros acontecimentos hemorrágicos como hemorragias gastrointestinais ou ginecológicas associadas à utilização de ISRSs. Recomenda-se precaução aos doentes a tomar ISRSs, em particular em uso concomitante com fármacos que tenham efeito na função plaquetária (ex. anticoagulantes, antipsicóticos atípicos e fenotiazidas, a maioria dos antidepressivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)), assim como em doentes com história de alterações hemorrágicas (ver secção 4.5).

Hiponatremia

Pode ocorrer hiponatremia como resultado do tratamento com ISRSs ou ISRNs, incluindo sertralina. Em muitos casos, a hiponatremia aparenta ser o resultado de uma síndrome de secreção inadequada de hormona antidiurética (SIHAD). Foram notificados casos de níveis séricos de sódio inferiores a 110 mmol/l. Os doentes idosos podem apresentar um risco acrescido de desenvolvimento de hiponatremia com ISRSs e ISRNs. Doentes em tratamento com diuréticos ou que estejam com depleção do volume também podem apresentar risco acrescido (ver *Utilização no idoso*). Deve ser considerada a descontinuação da sertralina e instituição da intervenção médica adequada nos doentes

com hiponatremia sintomática. Os sinais e sintomas de hiponatremia incluem cefaleia, dificuldades de concentração, compromisso da memória, confusão, fraqueza e instabilidade, o que pode levar a quedas. Os sinais e sintomas associados a casos mais graves e/ou agudos incluíram alucinações, síncope, convulsões, coma, paragem respiratória e morte.

Sintomas de privação observados na descontinuação do tratamento com sertralina

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

O risco de sintomas de privação pode estar dependente de vários factores, incluindo a duração e dose do tratamento e a taxa de redução da dose. As reacções notificadas com maior frequência foram tonturas, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia), distúrbios do sono (incluindo insónia e sonhos intensos), agitação ou ansiedade, náuseas e/ou vômitos, tremor e cefaleia. Estes sintomas são, geralmente, ligeiros a moderados; contudo, em alguns doentes podem ser de intensidade grave. Ocorrem, normalmente, nos primeiros dias após a descontinuação do tratamento, contudo houve notificações muito raras destes sintomas em doentes que falharam uma dose inadvertidamente. Estes sintomas são, geralmente, limitados e normalmente resolvem-se em 2 semanas, podendo ser prolongados (2-3 meses ou mais) em alguns indivíduos. Portanto, aquando da descontinuação do tratamento, é recomendada a diminuição gradual da sertralina por um período de algumas semanas ou meses, conforme as necessidades do doente (ver secção 4.2).

Acatísia/instabilidade psicomotora

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

Disfunção hepática

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

Disfunção renal

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

Utilização no idoso

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

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

Diabetes

Em doentes com diabetes, o tratamento com ISRSs pode alterar o controlo glicémico, possivelmente devido à melhoria dos sintomas depressivos. O controlo glicémico deve ser cuidadosamente monitorizado nos doentes em tratamento com sertralina e a dose de insulina e/ou medicamentos hipoglicemiantes orais concomitantes poderão necessitar de ajuste posológico.

Terapia electroconvulsiva (TEC)

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

Medicamentos contendo lactose

Como as cápsulas contêm o excipiente lactose (ver secção 6.1), doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Concentrado para solução oral de sertralina

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

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

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Contra-indicados

Inibidores da Monoaminoxidase

IMAO irreversíveis não selectivos (selegilina)

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

Inibidor selectivo da MAO-A (moclobemida)

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

IMAO reversível não selectivo (linezolida)

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

Foram notificadas reacções adversas graves em doentes que tinham descontinuado um IMAO recentemente e iniciado o tratamento com sertralina, ou em tratamento recente com sertralina descontinuada antes do início do tratamento com IMAO. Estas reacções incluíram tremor, mioclonia, diaforese, náusea, vómitos, rubor, tonturas e hipertermia com características semelhantes às da síndrome maligna dos neurolépticos, ataques epiléticos e morte.

Pimozida

Foi demonstrado aumento dos níveis de pimozida, de aproximadamente 35%, num estudo de utilização deste fármaco em dose baixa única (2 mg). Este aumento não foi associado a alterações no

ECG. No entanto, dada o estreito índice terapêutico da pimozida e uma vez que o mecanismo desta interacção é desconhecido, a administração concomitante de sertralina e pimozida é contra-indicada (ver secção 4.3).

A co-administração com a sertralina não é recomendada

Depressores do SNC e álcool

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

Outros fármacos serotoninérgicos

Ver secção 4.4.

Precauções especiais

Lítio

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

Fenitoína

Um ensaio clínico controlado com placebo, efectuado em voluntários saudáveis, sugeriu que a administração crónica de 200 mg/dia de sertralina não causa inibição clinicamente importante no metabolismo da fenitoína. No entanto, como algumas notificações resultaram de elevada exposição à fenitoína em doentes a utilizar sertralina, recomenda-se a monitorização das concentrações plasmáticas de fenitoína após o início da terapêutica com sertralina, com ajustes adequados da dose de fenitoína. Além disso, a administração concomitante de fenitoína pode provocar uma redução dos níveis plasmáticos de sertralina.

Triptanos

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

Varfarina

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

Outras interacções medicamentosas, digoxina, atenolol, cimetidina

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

Fármacos que afectam a função plaquetária

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

Fármacos metabolizados pelo citocromo P450

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

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

Concentrado para solução oral de sertralina e dissulfiram

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

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

Os recém nascidos devem ser observados caso a utilização de sertralina se mantenha nas fases finais da gravidez, em particular no terceiro trimestre. Os seguintes sintomas podem ocorrer nos recém-nascidos após utilização materna de sertralina nas fases finais da gravidez: dificuldade respiratória, cianose, apneia, crises epilépticas, temperatura instável, dificuldades de alimentação, vômito, hipoglicemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, tremor, nervosismo, irritabilidade, letargia, choro constante, sonolência e dificuldade em adormecer. Estes sintomas podem ser devidos a efeitos serotoninérgicos ou sintomas de privação. Na maioria dos casos as complicações começaram imediatamente ou pouco depois (<24 horas) do parto.

Aleitamento

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

a amamentar não é recomendado excepto se, de acordo com a decisão do médico, o benefício for superior ao risco.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

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

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

A *Tabela 1* apresenta as reacções adversas observadas a partir da experiência pós-comercialização (frequência desconhecida) e ensaios clínicos controlados com placebo (compreendendo um total de 2542 doentes no grupo da sertralina e 2145 no grupo placebo) na depressão, POC, perturbação de pânico, PTSD e perturbação de ansiedade social.

Algumas das reacções adversas listadas na Tabela 1 podem diminuir em intensidade e frequência com a continuação do tratamento e não levam, geralmente, à cessação do tratamento.

Tabela 1: Reacções Adversas

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

Muito Frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)	Pouco Frequentes (≥1/1000 a <1/100)	Raros (≥1/10000 a <1/1000)	Muito raros (<1/10000)	Frequência desconhecida
<i>Infecções e infestações</i>					
	Faringite	Infecção no aparelho respiratório superior, rinite	Diverticulite, gastroenterite, otite média		
<i>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)</i>					
			Neoplasia†		
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>					
			Linfoadenopatia		Leucopenia, trombocitopenia
<i>Doenças do sistema imunitário</i>					
					Reacção anafilactóide,

Muito Frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)	Pouco Frequentes (≥1/1000 a <1/100)	Raros (≥1/10000 a <1/1000)	Muito raros (<1/10000)	Frequência desconhecida
					reacção alérgica, alergia
<i>Doenças endócrinas</i>					
					Hiperprolactinemia, hipotireoidismo e síndrome de secreção inadequada de ADH
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>					
	Anorexia, aumento do apetite*		Hipercolesterolemia, hipoglicemia		Hiponatremia
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>					
Insónia (19%)	Depressão*, despersonalização, pesadelos, ansiedade*, agitação*, nervosismo, diminuição da libido*, bruxismo	Alucinação*, euforia*, apatia, pensamentos anómalos	Perturbação de conversão, dependência farmacológica, perturbação psicótica*, agressão*, paranóia, ideação suicida, sonambulismo, ejaculação precoce		Paroniria, comportamento/ ideação suicida***
<i>Doenças do sistema nervoso</i>					
Tonturas, (11%), Sonolência (13%), Cefaleia (21%)*	Parestesia*, tremor, hipertonia, disgeusia, perturbação da atenção	Convulsões*, contracções musculares involuntárias, alterações da coordenação, hipercinesia, amnésia, hipoestesia*, perturbação da fala, tonturas posturais, enxaqueca*	Coma*, coreoatetose, discinesia, hiperestesia, perturbação sensorial		Perturbações do movimento (incluindo sintomas extrapiramidais como hipercinesia, hipertonia, bruxismo ou alteração da marcha), síncope. Foram também relatados sinais e sintomas associados à síndrome serotoninérgica:

Muito Frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)	Pouco Frequentes (≥1/1000 a <1/100)	Raros (≥1/10000 a <1/1000)	Muito raros (<1/10000)	Frequência desconhecida
					em alguns casos associados à utilização concomitante de fármacos serotoninérgicos, incluindo agitação, confusão, diaforese, diarreia, febre, hipertensão, rigidez e taquicardia. Acatísia e instabilidade psicomotora (ver secção 4.4)
<i>Afecções oculares</i>					
	Perturbações visuais		Glaucoma, distúrbio lacrimal, escotomas, diplopia, fotofobia, hifema, midríase*		Visão alterada
<i>Afecções do ouvido e do labirinto</i>					
	Acufenos*	Otalgia			
<i>Cardiopatias</i>					
	Palpitações*	Taquicardia	Enfarte do miocárdio, bradicardia, cardiopatia		
<i>Vasculopatias</i>					
	Afrontamentos*	Hipertensão*, rubor	Isquémia periférica		Alterações hemorrágicas (tais como epistaxe, hemorragia gastrointestinal ou hematúria)
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>					
	Bocejar*	Broncoespasmo*, dispneia,	Laringoespasmo,		

Muito Frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)	Pouco Frequentes (≥1/1000 a <1/100)	Raros (≥1/10000 a <1/1000)	Muito raros (<1/10000)	Frequência desconhecida
		epistaxe	hiperventilação, hipoventilação, estridor, disfonia, soluços		
<i>Doenças gastrintestinais</i>					
Diarreia (18%), náuseas (24%), xerostomia (14%)	Dor abdominal*, vômitos*, obstipação*, dispneia, flatulência	Esofagite, disfagia, hemorróidas, hipersecreção salivar, afecções da língua, eructação	Melena, hematoquezia, estomatite, ulceração da língua, afecções dos dentes, glossite, ulceração da boca		Pancreatite
<i>Afecções hepatobiliares</i>					
			Alteração da função hepática		Acontecimentos hepáticos graves (incluindo hepatite, icterícia e insuficiência hepática)
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>					
	Erupção cutânea*, hiperidrose	Edema periorbital*, púrpura*, alopecia*, suores frios, pele seca, urticária*	Dermatite, dermatite bolhosa, erupção folicular, alteração da textura do cabelo, odor cutâneo alterado		Notificações raras de reacções cutâneas adversas graves (SCAR): ex. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica. Angioedema, edema facial, fotossensibilização, reacção cutânea, prurido
<i>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>					
	Mialgia	Osteoartrite, fraqueza muscular, dores nas costas, espasmos musculares.	Afecções ósseas		Artralgia, câibras musculares

Muito Frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)	Pouco Frequentes (≥1/1000 a <1/100)	Raros (≥1/10000 a <1/1000)	Muito raros (<1/10000)	Frequência desconhecida
<i>Doenças renais e urinárias</i>					
		Noctúria, retenção urinária*, poliúria, polaquiúria, afecções da micção	Oligúria, incontinência urinária*, hesitação urinária		
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama **</i>					
Falência ejaculatória (14%)	Disfunção sexual, disfunção erétil	Hemorragia vaginal, disfunção sexual feminina	Menorragia, vulvovaginite atrófica, balanopostite, corrimento genital, priapismo*, galactorreia*		Ginecomastia, irregularidades menstruais
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>					
Cansaço (10%)*	Dor torácica*	Indisposição*, arrepios, pirexia*, astenia*, sede	Hérnia, fibrose no local de injeção, diminuição da tolerância ao fármaco, alterações na marcha, acontecimentos não avaliáveis		Edema periférico
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>					
		Diminuição do peso*, aumento do peso*	Aumento da alanina aminotransferase*, aumento da aspartato aminotransferase*, alterações no sémen		Alterações dos resultados laboratoriais clínicos, alteração da função plaquetária, aumento do colesterol sérico
<i>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</i>					
			Lesões		
<i>Procedimentos cirúrgicos e médicos</i>					
			Procedimento de vasodilatação		

Muito Frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pouco Frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)	Muito raros ($< 1/10000$)	Frequência desconhecida
<i>Se a experiência adversa ocorreu na depressão, POC, perturbação de pânico, PTSD e perturbação de ansiedade social, o termo utilizado foi reclassificado de acordo com os termos utilizados nos estudos na depressão.</i> <i>† Foi notificado um caso de neoplasia num doente em tratamento com sertralina, comparativamente a nenhum caso no grupo placebo.</i> <i>* estas reacções adversas também ocorreram na experiência pós-comercialização</i> <i>**o denominador usa o número combinado de doentes nesse grupo de género: sertralina (1118 homens, 1424 mulheres) placebo (926 homens, 1219 mulheres)</i> <i>Para POC, curto prazo, unicamente estudos de 1-12 semanas</i> <i>*** Foram notificados casos de ideação/comportamento suicida notificados durante o tratamento com sertralina ou imediatamente após a descontinuação do tratamento (ver secção 4.4)</i>					

Sintomas de privação observados na descontinuação do tratamento com sertralina

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

População idosa

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

População pediátrica

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

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

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

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

4.9 Sobredosagem

Toxicidade

De acordo com a evidência disponível, a sertralina tem uma larga margem de segurança em situações de sobredosagem. Foram descritos casos de sobredosagens até 13,5 g. Foram igualmente descritos

casos fatais de sobredosagem com sertralina, sobretudo em associação com outros fármacos e/ou álcool. Portanto, qualquer sobredosagem deve ser tratada rapidamente.

Sintomas

Os sintomas de sobredosagem incluem efeitos secundários mediados pela serotonina, tais como sonolência, alterações gastrintestinais (como náuseas e vômitos), taquicardia, tremor, agitação e tonturas. Menos frequentemente, foram notificados casos de coma.

Tratamento

Não existem antídotos específicos para a sertralina. Dever-se-á estabelecer e manter uma via aérea e assegurar uma adequada oxigenação e ventilação, se necessário. O carvão activado, o qual pode ser utilizado com um catártico, pode ser tanto ou mais eficaz que a lavagem gástrica e deverá ser considerado no tratamento da sobredosagem. A indução da emese não é recomendada. Recomenda-se a monitorização dos sinais vitais e cardíacos, bem como medidas gerais sintomáticas e de suporte. Devido ao grande volume de distribuição da sertralina, a diurese forçada, a diálise, a hemoperfusão e a transfusão de substituição não deverão trazer benefício.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.3 - Sistema Nervoso Central. Psicofármacos. Antidepressivos.
Código ATC: N06A B06

A sertralina é um inibidor potente e específico da recaptação neuronal da serotonina (5-HT) *in vitro*, o que resulta na potenciação dos efeitos 5-HT em animais. Tem, somente, um efeito muito fraco na recaptação neuronal da noradrenalina e dopamina. Em doses clínicas a sertralina bloqueia a recaptação da serotonina a nível das plaquetas humanas. Nos animais, a sertralina é destituída de actividade estimulante, sedativa ou anticolinérgica, bem como de cardiotoxicidade.

Em estudos controlados com voluntários saudáveis, a sertralina não causou sedação e não interferiu com o desempenho psicomotor. De acordo com a sua inibição selectiva da recaptação da 5-HT, a sertralina não reforça a actividade catecolaminérgica. A sertralina não tem nenhuma afinidade para os receptores muscarínicos (colinérgicos), serotoninérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos, GABA ou benzodiazepínicos. A administração crónica de sertralina em animais associa-se a uma hiporegulação dos receptores cerebrais da noradrenalina, tal como se observa com outros fármacos clinicamente eficazes para tratamento da depressão e da POC.

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

Ensaio Clínico

Depressão Major

Um estudo que envolveu doentes com depressão que responderam no final de uma fase de tratamento aberto inicial de 8 semanas com sertralina 50-200 mg/dia. Estes doentes (n = 295) foram aleatorizados para seguimento durante 44 semanas com sertralina 50-200 mg/dia, em dupla ocultação, ou placebo. Foi observada uma menor taxa de recaída, estatisticamente significativa, nos doentes a

tomar sertralina comparativamente aos que tomavam placebo. A dose média para os doentes que terminaram o estudo foi de 70 mg / dia. A % de doentes que respondem (definida como aqueles doentes que não sofreram recaída) para os braços sertralina e placebo foi 83,4% e 60,8%, respectivamente.

Perturbação de Stress Pós-traumático (PTSD)

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

POC pediátrica

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Como a biodisponibilidade das cápsulas de sertralina aumenta na presença de alimentos, recomenda-se a administração das cápsulas de sertralina às refeições.

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

Distribuição

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

Biotransformação

A sertralina sofre extenso metabolismo hepático de primeira passagem.

Eliminação

A semi-vida média da sertralina é, aproximadamente, 26 horas (22-36 horas). Consistente com a semi-vida de eliminação terminal, existe uma acumulação de aproximadamente duas vezes até se obterem as concentrações no estado estacionário, o qual é atingido após uma semana de doses únicas diárias. A semi-vida da N-desmetilsertralina é de 62 a 104 horas. A sertralina e a N-desmetilsertralina são ambas extensivamente metabolizadas no ser humano e os metabolitos resultantes são excretados nas fezes e na urina em partes iguais. Apenas uma pequena quantidade (<0,2%) de sertralina inalterada é excretada na urina.

Farmacocinética em grupos específicos de doentes

Doentes pediátricos com POC

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

Adolescentes e idosos

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

Disfunção hepática

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

Disfunção renal

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

[A ser completado nacionalmente]

6.2 Incompatibilidades

[A ser completado nacionalmente]

6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

[A ser completado nacionalmente]

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

O concentrado oral de sertralina contém 20 mg/ml de sertralina. Deve ser diluído antes da utilização. Utilizar o doseador fornecido para retirar a quantidade pretendida do concentrado oral e diluir com aproximadamente 120 ml (um copo) de água, *ginger ale*, soda de lima/limão, limonada ou sumo de laranja. Não misturar o concentrado oral de sertralina com outros líquidos, a não ser os descritos. A dose deverá ser ingerida imediatamente após a diluição. Não preparar com antecedência. É normal o aparecimento ocasional, após a mistura, de uma ligeira turvação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

<[A ser completado nacionalmente]>

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO CARTONAGEM EXTERIOR
--

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg comprimidos revestidos por película
Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg comprimidos revestidos por película
Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg comprimidos revestidos por película

Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg cápsulas
Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg cápsulas
Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg cápsulas

Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg/ml concentrado para solução oral

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

sertralina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO
--

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS
--

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO
--

8. PRAZO DE VALIDADE

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

<[A ser completado nacionalmente]>

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

<[A ser completado nacionalmente]>

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

<[A ser completado nacionalmente]> *[For referral procedures]*

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER”**BLISTERS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg comprimidos revestidos por película
Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg comprimidos revestidos por película
Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg comprimidos revestidos por película

Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg cápsulas
Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg cápsulas
Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg cápsulas

Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg/ml concentrado para solução oral

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

sertralina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE**4. NÚMERO DO LOTE****5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO DE POLIETILENO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg comprimidos revestidos por película
Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg comprimidos revestidos por película
Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg comprimidos revestidos por película

Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg cápsulas
Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg cápsulas
Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg cápsulas

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Sertralina

Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

[A ser completado nacionalmente]

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO ÂMBAR

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

{ Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg/ml concentrado para solução oral

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Sertralina

Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

[A ser completado nacionalmente]

6. OUTRAS

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg comprimidos revestidos por película
Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg comprimidos revestidos por película
Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg comprimidos revestidos por película

Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg cápsulas
Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg cápsulas
Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg cápsulas

Zoloft e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg/ml concentrado para solução oral

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Sertralina

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Zoloft e para que é utilizado.
2. Antes de tomar Zoloft.
3. Como tomar Zoloft.
4. Efeitos secundários possíveis.
5. Como conservar Zoloft.
6. Outras informações.

1. O QUE É ZOLOFT E PARA QUE É UTILIZADO

Zoloft contém a substância activa sertralina. A sertralina pertence a um grupo de medicamentos denominados Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs); estes medicamentos são utilizados para tratar a depressão e ou perturbações de ansiedade.

Zoloft pode ser utilizado para tratar:

- Depressão e prevenção da recorrência da depressão (em adultos).
- Perturbação de ansiedade social (em adultos).
- Perturbação de stress pós-traumático (PTSD) (em adultos).
- Perturbação de pânico (em adultos).
- Perturbação obsessiva-compulsiva (POC) (em adultos e crianças e adolescentes com 6-17 anos de idade).

A depressão é uma condição clínica com sintomas como sentimento de tristeza, incapacidade de dormir correctamente ou de apreciar a vida como costumava.

A POC e a perturbação de pânico são doenças associadas a ansiedade com sintomas como sentimento de constante incómodo por ideias persistentes (obsessões) que o levam a desempenhar rituais repetitivos (compulsões).

A PTSD é uma condição que pode ocorrer após uma experiência emocional muito traumática e apresenta alguns sintomas que são similares a depressão e ansiedade. A perturbação de ansiedade

social (fobia social) é uma doença associada à ansiedade. É caracterizada por sensações de ansiedade intensa ou nervosismo em situações sociais (por exemplo: falar com estranhos, falar à frente de grupos de pessoas, comer ou beber à frente de outros ou receio de poder comportar-se de maneira embaraçosa).

O seu médico decidiu que este medicamento é indicado para tratar a sua doença.

Deve consultar o seu médico caso tenha dúvidas quanto ao motivo da prescrição de Zoloft.

2. ANTES DE TOMAR ZOLOFT

Não tome Zoloft

- Se tem alergia (hipersensibilidade) à sertralina ou a qualquer outro componente de Zoloft.
- Se está a tomar, ou tomou, medicamentos denominados inibidores da monoaminoxidase (IMAOs como selegilina, moclobemida) ou fármacos semelhantes aos IMAOs (como linezolid). Se parar o tratamento com sertralina, deve esperar, pelo menos, uma semana antes de iniciar o tratamento com um IMAO. Após parar o tratamento com um IMAO, deve esperar, pelo menos, 2 semanas antes de iniciar o tratamento com sertralina.
- Se está a tomar outro medicamento denominado pimozida (um medicamento antipsicótico).
- Se está a tomar, ou tomou nas últimas 2 semanas, dissulfiram. O concentrado para solução oral de sertralina não deve ser utilizado concomitantemente com dissulfiram nem nas 2 semanas seguintes à descontinuação do tratamento com dissulfiram.

Tome especial cuidado com Zoloft

Os medicamentos nem sempre são adequados para todas as pessoas. Informe o seu médico antes de tomar Zoloft caso sofra, ou tenha sofrido no passado, de qualquer uma das seguintes condições:

- Síndrome serotoninérgica. Em casos raros, esta síndrome pode ocorrer quando toma certos medicamentos ao mesmo tempo que a sertralina. (Para sintomas, ver secção 4. Efeitos secundários possíveis). O seu médico deve tê-lo informado se sofreu desta condição no passado.
- Se tem baixo nível de sódio no sangue, uma vez que pode ser resultado do tratamento com Zoloft. Também deverá informar o seu médico caso esteja a tomar certos medicamentos para a hipertensão, uma vez que estes medicamentos também podem alterar os níveis de sódio no sangue.
- Tenha especial precaução caso seja idoso uma vez que pode ter um risco aumentado de ter um baixo nível de sódio no sangue (ver acima).
- Doença hepática; o seu médico poderá decidir que deve tomar uma dose mais baixa de Zoloft.
- Diabetes; os seus níveis de glicose podem ser alterados devido a Zoloft e os seus medicamentos para a diabetes podem necessitar de ajuste posológico.
- Epilepsia ou antecedentes de crises epiléticas. Caso tenha uma crise epilética, contacte o seu médico imediatamente.
- Se sofreu de doença maníaca depressiva (doença bipolar) ou esquizofrenia. Caso tenha um episódio maníaco, contacte o seu médico imediatamente.
- Se tem, ou teve anteriormente, pensamentos suicidas (ver abaixo pensamentos suicidas e agravamento da depressão ou perturbação da ansiedade).
- Se sofre de perturbações hemorrágicas ou se está a tomar medicamentos que aumentem a fluidez do sangue (ex: ácido acetilsalicílico ou varfarina) ou que possam aumentar o risco de hemorragia.
- Se for uma criança ou adolescente com idade inferior a 18 anos. Zoloft deve apenas ser utilizado para tratar crianças e adolescentes com idades entre os 6-17 anos, que sofram de perturbação obsessiva compulsiva. Se estiver a ser tratado para esta perturbação, o seu médico irá querer monitorizá-lo de perto (ver Utilização em crianças e adolescentes abaixo).
- Se estiver a fazer terapia electroconvulsiva (TEC).

Acatísia/inquietude:

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

Reacções de privação:

As reacções de privação são comuns quando o tratamento é interrompido, sobretudo se for interrompido abruptamente (ver secção 4. Efeitos secundários possíveis). O risco de reacções de privação depende da duração do tratamento, da dose e da taxa de redução da dose. Em regra tais sintomas são, geralmente, ligeiros a moderados, no entanto, podem ser graves em alguns doentes. Ocorrem habitualmente nos primeiros dias após a interrupção do tratamento. De um modo geral, tais sintomas desaparecem em 2 semanas. Em alguns doentes podem durar mais tempo (2-3 meses ou mais). Aquando da interrupção do tratamento com sertralina, é recomendada a redução gradual da dose durante um período de algumas semanas ou meses, dependendo das necessidades do doente.

Pensamentos relacionados com o suicídio e agravamento da sua depressão ou perturbação da ansiedade:

Se se encontra deprimido e/ou tem perturbações de ansiedade pode, por vezes, pensar em auto-agredir-se ou suicidar-se. Estes pensamentos podem aumentar no início do tratamento com antidepressores, pois estes medicamentos demoram cerca de duas semanas a fazerem-se sentir mas, por vezes, pode demorar mais tempo.

Poderá estar mais predisposto a ter este tipo de pensamentos nas seguintes situações:

- Se tem antecedentes de ter pensamentos sobre suicidar-se ou auto-agredir-se.
- Se é um jovem adulto. A informação proveniente de ensaios clínicos revelou um maior risco de comportamento suicida em indivíduos adultos com menos de 25 anos de idade com problemas psiquiátricos tratados com antidepressores.

Se em qualquer momento tiver pensamentos de auto-agressão ou suicídio deverá contactar o seu médico ou dirigir-se imediatamente ao hospital.

Poderá ser útil para si contar a uma pessoa próxima de si, ou a um familiar, que se encontra deprimido, ou que tem perturbações de ansiedade, e dar-lhes este folheto a ler. Poderá também solicitar-lhes que o informem caso verifiquem um agravamento do seu estado de depressão ou ansiedade, ou se ficarem preocupados com alterações no seu comportamento.

Utilização em crianças e adolescentes:

A sertralina não deve, normalmente, ser utilizada em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, excepto no caso de doentes com Perturbação Obsessiva-Compulsiva. Doentes com idade inferior a 18 anos apresentam um risco acrescido de efeitos indesejáveis tais como, tentativa de suicídio, ideação suicida e hostilidade (predominantemente agressão, comportamento de oposição e cólera), quando tomam medicamentos desta classe. Apesar disso, o médico poderá prescrever Zoloft para doentes com idade inferior a 18 anos quando decida que tal é necessário. Se o seu médico prescreveu Zoloft para um doente com menos de 18 anos e gostaria de discutir esta questão, volte a contactá-lo. Deverá informar o seu médico se algum dos sintomas acima mencionados se desenvolver ou piorar quando doentes com menos de 18 anos estejam a tomar Zoloft. Não foram ainda demonstrados os efeitos de segurança de Zoloft a longo prazo, no que respeita ao crescimento, à maturação e ao desenvolvimento cognitivo e comportamental neste grupo etário.

Ao tomar Zoloft com outros medicamentos:

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Alguns medicamentos podem afectar o modo como Zoloft actua, ou Zoloft pode reduzir a efectividade de outros medicamentos tomados ao mesmo tempo.

Tomar Zoloft com os medicamentos seguintes pode causar efeitos secundários graves:

- Medicamentos denominados inibidores da monoamino-oxidase (IMAOs) como a moclobemida (para tratar a depressão), selegilina (para tratar a doença de Parkinson) e o antibiótico linezolida. Não utilize Zoloft com IMAOs.
- Medicamentos para tratar perturbações mentais (pimozida). Não utilize Zoloft com pimozida.
- Não utilize Zoloft com dissulfiram.

Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos medicamentos seguintes:

- Produtos medicinais que contenham hipericão (*Hypericum perforatum*). Os efeitos do hipericão podem prolongar-se por 1-2 semanas. Fale com o seu médico.
- Produtos que contenham o aminoácido triptofano.
- Medicamentos para tratar a dor de forte intensidade (por exemplo tramadol).
- Medicamentos para tratar enxaquecas (por exemplo sumatriptano).
- Medicamentos para diminuir a fluidez do sangue (varfarina).
- Medicamentos para o tratamento da dor/artrite (anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) como o ibuprofeno, ácido acetilsalicílico).
- Sedativos (diazepam).
- Diuréticos.
- Medicamentos para tratar a epilepsia (fenitoína).
- Medicamentos para tratar a diabetes (tolbutamida).
- Medicamentos para tratar o excesso de ácido no estômago e úlceras (cimetidina).
- Medicamentos para tratar a mania e depressão (lítio).
- Outros medicamentos para tratar a depressão (como amitriptilina, nortriptilina).
- Medicamentos para tratar esquizofrenia e outras perturbações mentais (como perfenazina, levomepromazina e olanzapina).

Ao tomar Zoloft com alimentos e bebidas

Zoloft comprimidos pode ser tomado com ou sem alimentos.

Zoloft cápsulas deve ser tomado com alimentos.

Zoloft concentrado para solução oral pode ser tomado com ou sem alimentos.

Deve ser evitado o álcool enquanto estiver a tomar Zoloft.

Gravidez e aleitamento:

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

A segurança da sertralina não foi estabelecida na mulher grávida. A sertralina apenas deve ser utilizada por mulheres grávidas caso o médico considere que o benefício para a mãe exceda quaisquer riscos possíveis para o feto. As mulheres em idade fértil deverão utilizar um método contraceptivo adequado se forem medicadas com sertralina.

Existe evidência de que a sertralina é excretada no leite materno. A sertralina apenas deve ser utilizada por mulheres a amamentar caso o médico considere que o benefício para a mãe exceda quaisquer riscos possíveis para o bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas:

Os fármacos psicotrópicos como a sertralina podem influenciar a sua capacidade para conduzir veículos e utilizar máquinas. Portanto, não deve conduzir veículos ou utilizar máquinas até que saiba como esta medicação afecta a sua capacidade para desempenhar estas actividades.

Informações importantes sobre alguns componentes de Zoloft:

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém 12% de etanol (álcool) e deve ser diluído antes da utilização. Cada ml de solução oral contém 150,7 mg de álcool. É Prejudicial para os indivíduos que sofrem de alcoolismo. Ter em consideração quando utilizado em mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e em grupos de alto risco tais como doentes com problemas de fígado ou epilepsia.

Este medicamento contém butilhidroxitolueno, que poderá causar irritação dos olhos, pele e membranas mucosas. Também contém glicerol, que, em doses elevadas, poderá causar dor de cabeça, dor abdominal e diarreia

3. COMO TOMAR ZOLOFT

Tomar sempre Zoloft de acordo com as indicações do médico.

Zoloft comprimidos pode ser tomado com ou sem alimentos.

Zoloft cápsulas deve ser tomado com alimentos.

Zoloft concentrado para solução oral pode ser tomado com ou sem alimentos.

Tome o seu medicamento uma vez ao dia, de manhã ou à noite.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Dose habitual

Adultos:

Depressão e Perturbação Obsessiva-Compulsiva:

A dose de (2,5 ml) 50 mg/dia é normalmente efectiva na depressão e POC. A dose diária pode ser aumentada em incrementos de (2,5 ml) 50 mg durante, no mínimo uma semana, a um período de algumas semanas. A dose máxima recomendada é (10 ml) 200 mg/dia.

Perturbação de pânico, Perturbação de Ansiedade Social e Perturbação de Stress Pós-Traumático:

Na perturbação de pânico, perturbação de ansiedade social e perturbação de stress pós-traumático, o tratamento deve ser iniciado com a dose de (1,25 ml) 25 mg/dia e, após uma semana, aumentado para (2,5 ml) 50 mg/dia.

A dose diária pode ser aumentada em incrementos de (2,5 ml) 50 mg durante um período de algumas semanas. A dose máxima recomendada é (10 ml) 200 mg/dia.

Crianças e adolescentes:

Zoloft deve apenas ser utilizado para tratar crianças e adolescentes que sofram de POC com idade compreendida entre 6-17 anos.

Perturbação Obsessiva-Compulsiva:

Crianças entre 6 e 12 anos de idade: a dose inicial recomendada é de (1,25 ml) 25 mg/dia.

Após uma semana, o seu médico pode aumentar a dose para (2,5 ml) 50 mg/dia. A dose máxima é (10 ml) 200 mg/dia.

Adolescentes entre 13 e 17 anos de idade: a dose inicial recomendada é de (2,5 ml) 50 mg/dia. A dose máxima é (10 ml) 200 mg/dia.

Caso tenha problemas de fígado ou rins, informe o seu médico e siga os seus conselhos.

O seu médico irá dizer-lhe durante quanto tempo deverá tomar esta medicação. Isto dependerá da natureza da sua doença e do modo como responde ao tratamento. Poderão decorrer várias semanas até que os seus sintomas comecem a melhorar.

Instruções para tomar Zoloft adequadamente

O concentrado para solução oral tem que ser sempre diluído antes da utilização. Nunca beba o concentrado sem o diluir.

Quando abrir o frasco do concentrado para solução oral pela primeira vez, deve colocar a pipeta no frasco conforme indicado:

1. Retire a tampa do frasco premindo-a para baixo, com firmeza, e rodando-a para a esquerda (sentido oposto ao dos ponteiros do relógio). Rejeite a tampa.
2. Coloque o doseador no frasco e aperte bem. O doseador é fornecido na embalagem.
3. Quando voltar a abrir o frasco, empurre o doseador para baixo, com firmeza, rodando-o para a esquerda (sentido oposto ao dos ponteiros do relógio).
4. Volte a colocar o doseador no frasco após a utilização.

Medição da dose

Utilize o doseador para medir a dose prescrita pelo médico.

Misture a dose medida com 120 ml (um copo) de líquido. Poderá utilizar água, ginger ale, soda de lima/limão, limonada ou sumo de laranja.

Não misture o concentrado com outros líquidos a não ser os descritos. A solução deve ser tomada imediatamente após a mistura. A mistura poderá estar ligeiramente turva, o que é normal

Se tomar mais Zoloft do que deveria:

Se tomar demasiado Zoloft acidentalmente, contacte o seu médico imediatamente ou dirija-se à urgência hospitalar mais próxima. Leve a embalagem do medicamento consigo, quer ainda tenha medicamento ou não.

Os sintomas de sobredosagem podem incluir sonolência, náuseas e vômitos, aceleração dos batimentos cardíacos, tremores, agitação, tonturas e, em casos raros, inconsciência.

Caso se tenha esquecido de tomar Zoloft:

Caso se tenha esquecido de tomar um comprimido, não tome o comprimido esquecido. Tome o próximo comprimido na hora habitual.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Zoloft:

Não pare de tomar Zoloft a menos que o seu médico o indique. O seu médico irá querer reduzir a sua dose de Zoloft durante várias semanas antes de interromper a toma deste medicamento. Se interromper abruptamente a toma deste medicamento pode sofrer efeitos indesejáveis como tonturas, dormência, perturbações do sono, agitação ou ansiedade, dor de cabeça, enjoos, indisposição e tremores. Se sentir algum destes efeitos secundários, ou quaisquer outros efeitos secundários enquanto interrompe a toma de Zoloft, fale com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Zoloft pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

O efeito secundário mais frequente é náusea. Os efeitos secundários dependem da dose e são normalmente transitórios com a continuação do tratamento.

Informe o seu médico imediatamente:

Se sentir algum dos sintomas seguintes após a toma deste medicamento, estes sintomas podem ser graves.

- Se desenvolver uma reacção cutânea grave que cause bolhas (eritema multiforme), (isto pode afectar a boca e a língua). Estes podem ser sinais de uma situação conhecida como síndrome de Stevens-Johnson, ou Necrólise Epidérmica Tóxica (NET). O seu médico irá parar o seu tratamento nestes casos.
- Reacção alérgica ou alergia, que podem incluir sintomas como uma erupção cutânea com comichão, dificuldade em respirar, pieira, inchaço das pálpebras, cara ou lábios.
- Se sentir agitação, confusão, diarreia, temperatura e tensão altas, transpiração excessiva e batimentos cardíacos acelerados. Estes são sintomas da Síndrome Serotoninérgica. Em casos raros, esta síndrome pode ocorrer enquanto estiver a tomar certos medicamentos ao mesmo tempo que a sertralina. O seu médico pode querer parar o seu tratamento.
- Se desenvolver olhos e pele amarelos, o que pode significar danos no fígado.
- Se sentir sintomas depressivos com ideias suicidas.
- Se começar a ter sentimentos de inquietação e não se sentir capaz de sentar ou permanecer quieto após a toma de Zoloft. Deve informar o seu médico se começar a sentir-se inquieto.

Os efeitos secundários seguintes foram observados em ensaios clínicos realizados com adultos.

Efeitos secundários muito frequentes (ocorrem em mais de 1 em cada 10 doentes)

Insónia, tonturas, sonolência, dor de cabeça, diarreia, enjoo, boca seca, falência ejaculatória, fadiga.

Efeitos secundários frequentes (ocorrem entre 1 a 10 em cada 100 doentes):

Dor de garganta, anorexia, aumento do apetite, depressão, sensação estranha, pesadelos, ansiedade, agitação, nervosismo, diminuição do interesse sexual, ranger os dentes, dormência e formigueiro, tremor, tensão muscular, alteração do paladar, falta de atenção, perturbações visuais, zumbido nos ouvidos, palpitações, afrontamentos, bocejo, dores abdominais, vômitos, prisão de ventre, mal estar do estômago, gases, erupção cutânea, aumento da transpiração, dor muscular, disfunção sexual, disfunção erétil, dor no tórax.

Efeitos secundários pouco frequentes (ocorrem entre 1 a 10 em cada 1000 doentes)

Resfriado, corrimento nasal, alucinações, sentimento de felicidade, falta de cuidados, pensamentos anómalos, convulsões, contracções musculares involuntárias, alteração da coordenação, movimentos excessivos, amnésia, diminuição da sensação, desordem do discurso, tonturas ao levantar, enxaqueca, dor no ouvido, batimentos cardíacos acelerados, tensão alta, rubor, dificuldades respiratórias, possíveis sibilos, falta de ar, sangramento do nariz, problemas no esófago, dificuldade em engolir, hemorróidas, aumento da salivação, alterações na língua, arrotos, inchaço dos olhos, manchas roxas na pele, perda de cabelo, suores frios, pele seca, urticária, osteoartrite, fraqueza muscular, dor de costas, espasmos musculares, necessidade de urinar durante a noite, incapacidade de urinar, aumento da micção, aumento da frequência de urinar, problemas a urinar, hemorragia vaginal, disfunção sexual feminina, mal-estar, arrepios, febre, fraqueza, sede, diminuição do peso, aumento do peso.

Efeitos secundários raros (ocorrem entre 1 a 10 em cada 10000 doentes)

Problemas intestinais, infecção no ouvido, cancro, glândulas inchadas, níveis elevados de colesterol, baixo nível de açúcar no sangue, sintomas físicos devido a stress ou emoções, dependência de substâncias, perturbação psicótica, agressividade, paranóia, pensamentos suicidas, sonambulismo, ejaculação precoce, coma, movimentos alterados, dificuldades na movimentação, aumento da sensibilidade, perturbações sensoriais, glaucoma, problemas lacrimais, manchas nos campos visuais, visão dupla, dor nos olhos provocada pela luz, sangue no olho, pupilas dilatadas, ataque cardíaco, batimentos cardíacos lentos, problemas cardíacos, má circulação sanguínea nos braços e pernas, aperto na garganta, respiração rápida, respiração lenta, dificuldade em falar, soluços, sangue nas fezes, feridas na boca, ulceração da língua, afecções nos dentes, afecções na língua, ulceração da boca, alterações da função hepática, problemas da pele com bolhas, erupção folicular, alteração da textura do cabelo, alteração do odor da pele, problemas ósseos, diminuição da micção, incontinência urinária, hesitação urinária, sangramento vaginal excessivo, secura vaginal, inchaço e vermelhidão do pénis e do prepúcio, corrimento genital, erecção prolongada, corrimento mamário, hérnia, cicatriz no

local de injeção, tolerância ao fármaco diminuída, dificuldades na marcha, alterações dos testes laboratoriais, alteração do sêmen, lesões, procedimento de relaxamento dos vasos sanguíneos.

Após a comercialização da sertralina, foram comunicados os seguintes efeitos secundários:

Diminuição dos glóbulos brancos, diminuição das plaquetas, níveis baixos de hormonas da tiróide, problemas endócrinos, baixos níveis de sal no sangue, pesadelos, comportamento suicida, problemas nos movimentos musculares (como excesso de movimentos, músculos tensos e dificuldade em caminhar), desmaios, alteração da visão, problemas hemorrágicos (como sangramento no nariz, hemorragia no estômago ou sangue na urina), pancreatite, problemas graves na função hepática, icterícia, edema da pele, reacção da pele ao sol, comichão, dor nas articulações, câibras musculares, aumento mamário, irregularidades menstruais, inchaço nas pernas, problemas de coagulação e reacção alérgica grave.

Efeitos secundários em crianças e adolescentes

Em ensaios clínicos com crianças e adolescentes, os efeitos secundários foram geralmente semelhantes aos adultos (ver acima). Os efeitos secundários mais comuns em crianças e adolescentes foram dor de cabeça, insónia, diarreia e indisposição.

5. COMO CONSERVAR ZOLOFT

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Zoloft após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

[A ser completado nacionalmente]

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Zoloft

[A ser completado nacionalmente]

Qual o aspecto de Zoloft e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente]

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

<Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:>

<{Nome do Estado Membro}> <{Denominação do Medicamento}>

<{Nome do Estado Membro}> <{Denominação do Medicamento}>

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

ANEXO IV

CONDIÇÕES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

As Autoridades Nacionais Competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência, devem assegurar o cumprimento das seguintes condições por parte dos Titulares das Autorizações de Introdução no Mercado:

“O Titular da Autorização de Introdução no Mercado comprometeu-se a:

Fornecer os dados não-clínicos relevantes sobre a toxicidade animal juvenil que são do domínio público, com o intuito de justificar o motivo pelo qual não é necessário gerar dados adicionais neste campo,

Realizar um estudo de segurança a longo prazo que analise os aspectos do crescimento, maturação sexual, desenvolvimento cognitivo e emocional para corroborar a indicação de POC pediátrica nos doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos de idade. Este estudo inclui um grupo de comparação constituído por doentes pediátricos tratados apenas com psicoterapia”.