cloridrato de sertralina

Merck S/ A
Bula para o profissional de saúde

comprimidos revestidos 50 mg

cloridrato de sertralina

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO
Cloridrato de sertralina 50 mg em embalagens contendo 30 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS DE IDADE (VIDE INDICAÇÕES)

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
cloridrato de sertralina ..... 56 mg (equivalente a 50 mg de sertralina)
excipientes (*) q.s.p ..... 1 comprimido revestido
***** lactose monoidratada, celulose microcristalina, povidona, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, opadry branco (hipromelose, dióxido de titânio, triacetina).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O cloridrato de sertralina comprimidos revestidos é indicado no tratamento de sintomas de depressão, incluindo depressão acompanhada por sintomas de ansiedade, em pacientes com ou sem história de mania.
Após resposta satisfatória, a continuidade do tratamento com cloridrato de sertralina é eficaz tanto na prevenção de recaída dos sintomas do episódio inicial de depressão, assim como na recorrência de outros episódios depressivos.
O cloridrato de sertralina também é indicado para o tratamento dos seguintes transtornos:

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Depressão (transtorno depressivo maior)
A eficácia do cloridrato de sertralina no tratamento da depressão maior foi estabelecida em dois estudos clínicos, placebo-controlados, em pacientes adultos ambulatoriais que preenchiam o critério do DSM-III para o transtorno depressivo maior.

O Estudo 1 foi de 8 semanas, com doses flexíveis de cloridrato de sertralina de 50 mg/dia a 200 mg/dia, e a dose média para os pacientes que completaram o estudo foi de 145 mg/dia. O Estudo 2 foi com dose fixa, teve duração de 6 semanas e incluiu doses de cloridrato de sertralina de 50,

100 e 200 mg/dia. De forma geral, estes estudos clínicos demonstraram que o cloridrato de sertralina foi superior ao placebo na melhora do escore nas escalas de depressão de Hamilton, escala de Impressão Clínica Global de Gravidade da doença e de Melhora.

O Estudo 2 não foi prontamente interpretável no que se refere à relação dose-resposta para a demonstração da eficácia do tratamento.

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

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

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

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

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

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

A eficácia de cloridrato de sertralina para o tratamento do transtorno obsessivo compulsivo (TOC) também foi demonstrada em pacientes ambulatoriais pediátricos (crianças e adolescentes com

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

As análises de subgrupo, tais como idade, raça ou sexo, não indicaram qualquer diferença nos resultados do tratamento.

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

A resposta durante a fase monocega foi definida como uma diminuição do escore da escala YBOCS de $\geq$ 25% quando comparado ao baseline e um escore da escala de ICG-M de 1 (muito melhor), 2 (melhor) ou 3 (discretamente melhor). A recaída durante a fase duplo-cega foi definida pelas seguintes condições (encontradas em 3 visitas consecutivas, na visita 1, 2 e 3, para a condição 3): (1) escore da escala YBOCS aumentado de $\geq$ 5 pontos, para um mínimo de 20, no baseline; (2) ICG-M aumentado de $\geq$ 1 ponto e (3) piora da condição do paciente, no parecer do investigador do estudo clínico, que justificasse tratamento alternativo. Resposta clínica insuficiente indicava uma piora das condições do paciente que resultavam na descontinuação do estudo, avaliado pelo investigador. Os pacientes que receberam cloridrato de sertralina de forma contínua apresentaram uma taxa significativamente menor de descontinuação devido à recaída ou resposta clínica insuficiente, durante as 28 semanas subsequentes, quando comparados com o grupo placebo. Esse padrão foi demonstrado em homens e mulheres.

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

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

pânico em relação ao baseline foi de aproximadamente 2 ataques de pânico por semana em ambos os estudos.

O Estudo 3 foi de dose fixa, de 12 semanas, com cloridrato de sertralina nas doses de 50, 100 e 200 mg/dia. Os pacientes que foram tratados com cloridrato de sertralina apresentaram uma maior e significativa redução nos ataques de pânico, em relação ao grupo placebo. O Estudo 3 não foi prontamente interpretável no que se refere à relação dose-resposta para a demonstração da efetividade do medicamento.

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

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

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

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

Em dois estudos clínicos adicionais placebo-controlados sobre o transtorno do estresse pós-traumático (TEPT), a diferença na resposta do tratamento entre os pacientes recebendo cloridrato

de sertralina e pacientes placebo não foi estatisticamente significativa. Um destes estudos adicionais foi conduzido em pacientes similares àqueles dos Estudos 1 e 2, enquanto o segundo estudo adicional foi conduzido predominantemente em homens veteranos de guerra. Como o transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) é uma desordem mais comum em mulheres do que em homens, a maioria dos pacientes (76%) nestes estudos eram mulheres (152 e 139 mulheres tratadas com cloridrato de sertralina e placebo *versus* 39 e 55 homens tratados com cloridrato de sertralina e placebo, respectivamente - Estudos 1 e 2 combinados). Análises investigativas p*ost hoc* revelaram uma diferença significativa entre cloridrato de sertralina e placebo com relação aos escores da ETAC, EIE e IGC em mulheres independentemente do diagnóstico de transtorno depressivo no baseline (comorbidade) mas, basicamente, nenhum efeito no número relativamente menor de homens foi observado nestes estudos. O significado clínico desta aparente relação com o gênero–não é conhecido até o momento. Houve informações insuficientes para determinar o efeito da raça e gênero sobre o resultado.

Em um estudo clínico de longo prazo, os pacientes com transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) (DSM-III-R) que responderam a um tratamento aberto de 24 semanas com cloridrato de sertralina nas doses de 50 mg/dia a 200 mg/dia (n=96) foram randomizados para continuar o tratamento com cloridrato de sertralina ou para substituir o mesmo por placebo por até 28 semanas, para a observação de recaídas. Este padrão foi demonstrado em indivíduos do sexo masculino e do sexo feminino. A resposta clínica durante a fase aberta foi definida como uma ICG-M de 1 (muito melhor) ou 2 (melhor), e uma diminuição no escore da ETAC-2 de $\geq$ 30% comparado com o baseline. A recaída durante a fase duplo-cega foi definida como as seguintes condições encontradas em duas visitas consecutivas: (1) ICG-M $\geq$ 3; (2) escore da ETAC-2 aumentado de $\geq$ 30% e de $\geq$ 15 pontos em relação ao baseline e (3) piora da condição do paciente, segundo a avaliação do investigador. Os pacientes que receberam tratamento continuado com cloridrato de sertralina apresentaram taxas de recaídas significativamente mais baixas nas 28 semanas subsequentes de tratamento do que aqueles pacientes tratados com placebo. Este padrão foi observado em homens e mulheres.

Tensão pré-menstrual - transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM)
A eficácia de cloridrato de sertralina para o tratamento do transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) foi estabelecida em dois estudos clínicos duplo-cegos, placebo-controlados e de doses flexíveis (Estudos 1 e 2), que foram conduzidos ao longo de 3 ciclos menstruais. As pacientes do Estudo 1 apresentavam diagnóstico de transtorno disfórico de fase lútea tardia ou TDFLT (DSM-III-R), uma síndrome de tensão pré-menstrual agora referida como transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) (DSM-IV). As pacientes do Estudo 2 apresentavam critérios para transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) (DSM-IV). O Estudo 1 utilizou doses diárias ao longo da pesquisa, enquanto o Estudo 2 utilizou a dose diária de cloridrato de sertralina na fase lútea, duas semanas antes do início da menstruação. A duração média dos sintomas de transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) destas pacientes foi de aproximadamente 10,5 anos em ambos os estudos. As pacientes em uso de contraceptivos orais foram excluídas destes estudos; portanto, a eficácia de sertralina em combinação de contraceptivos orais para o tratamento do transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), é desconhecida. A eficácia do tratamento foi avaliada por meio do diário de registro da intensidade dos problemas (DRSP), um instrumento preenchido pela paciente que espelha o critério diagnóstico do transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) como estabelecido no DSM-IV, e inclui a avaliação de sintomas como alteração do humor, sintomas físicos e outros. Outras medidas de eficácia incluíram a escala de depressão de Hamilton (HAMD-17) e a escala de ICG-G e escala de ICG-M.

No Estudo 1, que envolveu 251 pacientes randomizadas, o tratamento com cloridrato de sertralina foi iniciado na dose de 50 mg/dia e administrado diariamente ao longo do ciclo menstrual. Nos ciclos subsequentes, houve ajuste de dose para o intervalo de 50-150 mg/dia com base na resposta

clínica e tolerabilidade da paciente. A dose média para as pacientes que completaram o tratamento foi de 102 mg/dia. O cloridrato de sertralina administrado diariamente ao longo do ciclo menstrual foi significativamente mais eficaz do que o placebo na mudança do escore dos endpoints da DRSP total, HAMD-17 total e da ICG-G e ICG-M, em relação ao baseline.

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

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

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

O Estudo 1 multicêntrico, de 12 semanas, de doses flexíveis, comparou cloridrato de sertralina (50 mg/dia a 200 mg/dia) ao placebo, no qual o tratamento foi iniciado com 25 mg/dia de cloridrato de sertralina na primeira semana. Os parâmetros de eficácia foram avaliados por meio de: (a) Escala de Ansiedade Social de Liebowitz (LSAS), um instrumento clínico de 24 itens que mensura o medo, ansiedade, comportamento evitativo e situações de desempenho e pela proporção de pacientes que responderam ao tratamento definido pelo critério da Impressão Clínica Global (ICG-M) do ICG-M $\leq$ 2 (muito melhor ou melhor). O cloridrato de sertralina foi significativamente mais eficaz, do ponto de vista estatístico, do que o placebo, pela análise dos resultados do escore da LSAS e da porcentagem de pacientes que responderam ao tratamento.

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

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

Num estudo de prevenção de recaídas de fobia social, os pacientes que responderam ao tratamento do estudo multicêntrico, dose flexível ao fim de 20 semanas que comparou sertralina (50 mg/dia a

200 mg/dia) ao placebo, foram re-randomizados para o tratamento de continuação com sertralina (dentro de 50 mg/dia a 200 mg/dia) ou substituição pelo placebo durante 24 semanas adicionais, enquanto os respondedores ao placebo permaneceram com o placebo. Pacientes que receberam tratamento de continuação com sertralina apresentaram um número estatisticamente menor de recaídas do que os pacientes que continuaram como placebo.

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas
A sertralina é um inibidor potente e seletivo da recaptação da serotonina (5-HT) neuronal *in vitro*, que resulta na potencialização dos efeitos da 5-HT em animais. Possui efeito muito fraco sobre a recaptação neuronal da dopamina e norepinefrina. Em doses terapêuticas, a sertralina bloqueia a recaptação de serotonina em plaquetas humanas. É desprovida de atividades estimulantes, sedativas ou anticolinérgicas ou de cardiotoxicidade em animais. Em estudos controlados em voluntários sadios, a sertralina não causou sedação e não interferiu com a atividade psicomotora. De acordo com sua inibição seletiva de recaptação da 5-HT, a sertralina não aumenta a atividade catecolaminérgica. A sertralina não possui afinidade por receptores muscarínicos (colinérgicos), serotoninérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos, ácido gama-aminobutírico (GABA) ou benzodiazepínicos. A administração crônica de sertralina em animais foi associada à redução adaptativa dos receptores norepinefrínicos cerebrais, como observado com outros medicamentos antidepressivos e antiobsessivos clinicamente eficazes.

A sertralina não demonstrou potencial de abuso. Em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado de avaliação do potencial de abuso comparativo da sertralina, alprazolam e d-anfetamina em humanos, a sertralina não produziu efeitos subjetivos positivos que indicassem potencial de abuso. Ao contrário, indivíduos avaliados com alprazolam e d-anfetamina apresentaram efeitos significativamente superiores ao placebo nos índices de farmacodependência, euforia e potencial de abuso. A sertralina não produziu efeitos estimulantes e ansiedade associada à d-anfetamina, ou sedação e comprometimento psicomotor associados ao alprazolam. A sertralina não age como um facilitador para a autoadministração de cocaína em macacos *rhesus* treinados, nem substituiu a d-anfetamina ou pentobarbital como estímulo discriminatório em macacos *rhesus*.

Propriedades farmacocinéticas

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

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

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

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

Dados de segurança pré-clínicos

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

Estudos em animais jovens

Em um estudo de toxicologia em ratos jovens Sprague-Dawley, os níveis de dosagem de 0, 10, 40 ou 80 mg/kg/dia de sertralina foram administrados oralmente em ratos machos e fêmeas nos Dias pós-natal 21 a 56, com uma fase de recuperação sem dosagem até o Dia pós-natal 196. A administração de 80 mg/kg de sertralina em ratos machos e fêmeas nos Dias pós-natal 21 a 56 resultou em desidratação, cromorrinorreia e ganho reduzido de peso médio. Além disso, estertores, postura arqueada e consumo reduzido de alimentos também ocorreram em ratos machos que receberam 80 mg/kg/dia. Atrasos na maturação sexual ocorreram em ratos machos (80 mg/kg/dia)

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

O cloridrato de sertralina é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à sertralina ou a outros componentes da fórmula.
O uso concomitante de cloridrato de sertralina em pacientes utilizando inibidores da monoaminoxidase (IMAO) é contraindicado (vide item 5, "Advertências e precauções").
O uso concomitante de cloridrato de sertralina em pacientes utilizando pimozida é contraindicado (vide item 6, "Interações medicamentosas").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Inibidores da monoaminoxidase: casos de reações graves, algumas vezes fatais, foram relatados em pacientes que estavam recebendo sertralina em associação a um inibidor da monoaminoxidase (IMAO), incluindo o inibidor da monoaminoxidase (IMAO) seletivo, selegilina, e o inibidor da monoaminoxidase (IMAO) reversível, moclobemida e fármacos inibidores da monoaminoxidase

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

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

Prolongamento do intervalo QTc/*Torsade de pointes*: casos de prolongamento do intervalo QTc e *Torsade de pointes* (TdP) foram relatados durante o uso pós-comercialização da sertralina. A maioria dos relatos ocorreu em pacientes com outros fatores de risco para prolongamento do intervalo QTc/*Torsade de pointes*. Portanto, a sertralina deve ser usada com precaução em pacientes com fatores de risco para prolongamento do intervalo QTc (vide item 3, "Características farmacológicas – Propriedades farmacodinâmicas" e item 6, "Interações Medicamentosas").

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

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

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

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

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

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

Hiponatremia: hiponatremia pode ocorrer como resultado do tratamento com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) ou inibidores da recaptação da norepinefrina e serotonina (IRNSs) incluindo a sertralina. Em muitos casos, a hiponatremia parece ser o resultado de uma síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético (SIADH). Casos com natremia menor que 110 mmol/L foram relatados. Pacientes idosos podem ter um risco maior de desenvolver hiponatremia com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) ou inibidores da recaptação da norepinefrina e serotonina (IRNSs). Mesmo pacientes que tomam diuréticos, ou aqueles que apresentam depleção de volume, podem apresentar um risco maior (vide item 8, "Posologia e Modo de Usar – Uso em idosos"). A descontinuação de sertralina deve ser considerada em pacientes com hiponatremia sintomática e intervenção médica apropriada deve ser instituída. Sinais e sintomas de hiponatremia incluem dor de cabeça, dificuldade de concentração, danos de memória, confusão, fraqueza e instabilidade que pode levar a quedas. Sinais e sintomas associados com casos mais graves e/ou agudos incluem alucinações, síncope, tontura, coma, parada respiratória e morte.

Devido à comorbidade estabelecida entre o transtorno obsessivo compulsivo (TOC) e depressão, transtorno do pânico e depressão, transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) e depressão, e fobia social e depressão, as mesmas precauções observadas durante o tratamento de pacientes com depressão devem ser observadas durante o tratamento de pacientes com transtorno obsessivo

compulsivo (TOC), transtorno do pânico, transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) ou fobia social.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A exposição ao inibidor seletivo de receptação da serotonina (ISRS) durante a gravidez avançada pode causar aumento do risco de desenvolvimento de hipertensão pulmonar persistente em recém nascidos (HPPRN). A hipertensão pulmonar em recém nascidos (HPPRN) ocorre em 1 a 2 de 1.000 nascidos vivos na população geral e é associada à importante morbidade e mortalidade neonatal. Em um estudo retrospectivo caso-controle com 377 mulheres que tiveram crianças nascidas com hipertensão pulmonar em recém nascidos (HPPRN) e 836 mulheres que tiveram crianças nascidas saudáveis, o risco de desenvolvimento de hipertensão pulmonar em recém nascidos (HPPRN) foi aproximadamente 6 vezes maior para crianças expostas a inibidor seletivo da receptação de serotonina (ISRS) após a vigésima semana de gestação comparado com crianças que não foram expostas a antidepressivos durante a gravidez. Um estudo com 831.324 crianças nascidas na Suécia entre 1997 a 2005 apresentou uma razão de risco de hipertensão pulmonar em recém nascidos (HPPRN) de 2,4 (95% IC 1,2 a 4,3) associado com relato do paciente de uso materno de ISRS "no início da gravidez" e uma razão de risco de hipertensão pulmonar em recém nascidos (HPPRN) de 3,6 (95% IC 1,2 a 8,3) associada a uma combinação de relato do paciente de uso materno de ISRS "no início da gravidez" e prescrição pré-natal de inibidor seletivo da receptação de serotonina (ISRS) "na gravidez avançada".

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

Lactação
Estudos isolados em um número pequeno de lactantes e seus recém-nascidos indicaram níveis de sertralina desprezíveis ou indetectáveis no soro da criança recém-nascida, embora os níveis no

leite materno fossem mais concentrados do que aqueles no soro materno. O uso em lactantes não é recomendado a menos que, na avaliação do médico, os benefícios superarem os riscos.

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

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas: estudos clínicos de farmacologia demonstraram que a sertralina não produz efeito na atividade psicomotora. Entretanto, uma vez que medicamentos psicoativos podem interferir nas habilidades mentais ou físicas necessárias para a realização de tarefas potencialmente arriscadas como dirigir e operar máquinas, o paciente deve ser advertido adequadamente.
Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores da monoaminoxidade: vide item 4, "Contraindicações" e item 5, "Advertências e precauções".

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

Drogas que prolongam o intervalo QTc: o risco de arritmias ventriculares (por exemplo, *torsade de pointes*) e/ou de prolongamento do intervalo QTc aumenta com o uso concomitante de outros medicamentos que prolongam o intervalo QTc (por exemplo, alguns antipsicóticos e antibióticos) (vide item 3, "Características farmacológicas – Propriedades farmacodinâmicas" e item 5, "Advertências e precauções").

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

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

Fenitoína: em um estudo placebo-controlado com voluntários sadios, a administração crônica de sertralina 200 mg/dia não produz inibição clinicamente importante do metabolismo da fenitoína. Entretanto, após o início do tratamento com sertralina, é recomendado que as concentrações plasmáticas de fenitoína sejam monitoradas e sua dose seja ajustada adequadamente. Além disso, a coadministração com fenitoína pode causar redução nos níveis plasmáticos de sertralina.

Sumatriptana: no período pós-comercialização, foram relatados raros casos de pacientes apresentando fraqueza, hiper-reflexia, incoordenação motora, confusão, ansiedade e agitação, após

o uso de sertralina e sumatriptana. Se o tratamento concomitante com sertralina e sumatriptana for clinicamente justificado, recomenda-se que os pacientes sejam acompanhados adequadamente (vide item 5, "Advertências e precauções – Outros fármacos serotoninérgicos").

Outros fármacos serotonérgicos: vide item 5, "Advertências e precauções": Síndrome serotoninérgica, Inibidores de monoaminoxidase e Outros fármacos serotoninérgicos.

Fármacos que se ligam às proteínas plasmáticas: uma vez que a sertralina liga-se às proteínas plasmáticas, o potencial da mesma em interagir com outros fármacos que se ligam às proteínas plasmáticas deve ser levado em consideração. Entretanto, em 3 estudos formais de interação com diazepam, tolbutamida e varfarina respectivamente, a sertralina não apresentou efeitos significantes na ligação do substrato às proteínas (vide os subitens "Varfarina" e "Interações com outros fármacos").

Varfarina: a coadministração de 200 mg diários de sertralina com varfarina resultou em um aumento pequeno, mas estatisticamente significante, no tempo de protrombina; a significância clínica deste fato é desconhecida. Sendo assim, o tempo de protrombina deve ser cuidadosamente monitorado quando a terapia com a sertralina for iniciada ou interrompida.

Interações com outros fármacos: estudos formais de interação medicamentosa foram realizados com sertralina. A coadministração de 200 mg diários de sertralina com diazepam ou tolbutamida resultou em pequenas alterações estatisticamente significantes em alguns parâmetros farmacocinéticos. A coadministração com a cimetidina causou um decréscimo significativo no *clearance* da sertralina. O significado clínico destas alterações é desconhecido. A sertralina não apresentou qualquer efeito sobre a capacidade bloqueadora beta-adrenérgica do atenolol. Nenhuma interação foi observada na administração de 200 mg diários de sertralina com glibenclamida ou digoxina.

Terapia eletroconvulsiva: não existem estudos clínicos estabelecendo os riscos ou benefícios do uso combinado de terapia eletroconvulsiva (TEC) e sertralina.

Fármacos metabolizados pelo citocromo P450 2D6: há uma variabilidade entre os antidepressivos no que se refere ao grau de inibição da atividade da isoenzima citrocromo P450 (CYP) 2D6. A significância clínica depende do grau de extensão da inibição e da indicação terapêutica do fármaco que será coadministrado. Os substratos da isoenzima CYP 2D6 que apresentam uma indicação terapêutica restrita incluem os antidepressivos tricíclicos (ADTs) e antiarrítmicos da classe 1C, tais como a propafenona e a flecainida. Em estudos formais de interação, a administração crônica de 50 mg diários de sertralina demonstrou uma elevação mínima (23% a 37%, em média) nos níveis plasmáticos de equilíbrio de desipramina (um marcador da atividade da isoenzima CYP 2D6).

Fármacos metabolizados por outras enzimas do CYP (CYP 3A3/4, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 1A2):
CYP 3A3/4: estudos de interação *in vivo* demonstraram que a administração crônica de 200 mg diários de sertralina não inibe a 6-beta-hidroxilação do cortisol endógeno mediada pelo CYP 3A3/4 nem o metabolismo da carbamazepina ou da terfenadina. Além disso, a administração crônica de sertralina 50 mg diariamente, não inibe o metabolismo do alprazolam, que é mediado pelo CYP 3A3/4. Os dados sugerem que a sertralina não seja um inibidor clinicamente relevante do CYP 3A3/4.
CYP 2C9: a aparente ausência de efeitos clinicamente significantes da administração crônica de 200 mg diários de sertralina nas concentrações plasmáticas de tolbutamida, fenitoína e varfarina,

sugere que a sertralina não seja um inibidor clinicamente relevante do CYP 2C9 (vide os subitens "Interações com outros fármacos", "Fenitoína" e "Varfarina").
CYP 2C19: a aparente ausência de efeitos clinicamente significantes da administração crônica de 200 mg diários de sertralina nas concentrações plasmáticas de diazepam, sugere que a sertralina não é um inibidor clinicamente relevante do CYP 2C19 (vide o subitem "Interações com outros fármacos").
CYP 1A2: estudos *in vitro* indicam que a sertralina apresenta pouco ou nenhum potencial de inibir o CYP 1A2.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cloridrato de sertralina 50 mg deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade e pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.
Características físicas e organolépticas:
Cloridrato de sertralina 50 mg são comprimidos brancos, revestidos, biconvexos, com sulco de um lado e plano do outro.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O cloridrato de sertralina deve ser administrado em dose única diária, pela manhã ou à noite. O cloridrato de sertralina comprimidos revestidos, via oral, pode ser administrado com ou sem alimentos.

A dose máxima recomendada de cloridrato de sertralina é de 200 mg/dia.

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

Transtorno do pânico, transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) e fobia social: o tratamento deve ser iniciado com 25 mg/dia. Após uma semana, a dose deve ser aumentada para 50 mg/dia. Este regime de dosagem demonstrou reduzir a frequência de efeitos colaterais emergentes no início do tratamento, característicos do transtorno do pânico.

Síndrome da tensão pré-menstrual (STPM) e/ou transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM): o tratamento deve ser iniciado com 50 mg/dia, podendo-se adotar o tratamento contínuo ou apenas durante a fase lútea do ciclo, de acordo com orientação médica.

Titulação
Depressão, TOC, transtorno do pânico, transtorno do estresse pós–traumático: os pacientes que não responderem à dose de 50 mg podem ser beneficiados com um aumento da dose. As alterações nas doses devem ser realizadas com um intervalo mínimo de 1 semana, até a dose máxima recomendada, que é de 200 mg/dia. Alterações nas doses não devem ser feitas mais que 1 vez por semana devido à meia-vida de eliminação da sertralina de 24 horas.
O início dos efeitos terapêuticos pode ocorrer dentro de 7 dias. Entretanto, períodos maiores são geralmente necessários para demonstrar resposta terapêutica, especialmente para o transtorno obsessivo compulsivo (TOC).

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

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

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

Titulação em crianças e adolescentes
A meia-vida de eliminação da sertralina é de aproximadamente um dia, as mudanças de dosagem não devem ocorrer em intervalos menores que uma semana.

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

Uso na insuficiência hepática
O uso da sertralina em pacientes com doença hepática deve ser feito com cuidado. Uma dose menor ou menos frequente deve ser considerada para pacientes com insuficiência hepática (vide item 5, "Advertências e precauções").

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

Dose omitida
Caso o paciente esqueça de administrar o cloridrato de sertralina no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar.
Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas.
O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de efeito adverso normalmente observado em estudos duplo-cegos, placebo-controlados em pacientes com transtorno obsessivo compulsivo (TOC), transtorno do pânico, transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) e fobia social foi semelhante ao observado em experiências clínicas em pacientes com depressão.

Tabela de reações adversas

Classe de sistema de órgãos	**Muito comuns (≥ 1/10)**	**Comuns (≥ 1/100 a < 1/10)**	**Incomuns (≥ 1/1.000 a < 1/100)**	**Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)**	**Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)**
Distúrbios no sangue e sistema linfático				Trombocitopenia*§, leucopenia*§, teste de função plaquetária anormal*§	
Distúrbios do sistema imune			Hipersensibilidade*	Reação anafilactoide*	
Distúrbios endócrinos			Hipotireoidismo*	Secreção inapropriada de hormônio antidiurético*§, hiperprolactinemia*§	
Distúrbios do metabolismo e nutrição		Diminuição do apetite, aumento do apetite*		Diabetes mellitus*, hiponatremia*§, hipoglicemia*, hiperglicemia*§	
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Sintomas de depressão*, ansiedade*, agitação*, bruxismo*, pesadelos*, diminuição da libido*	Alucinação*, agressão*, estado confusional*, humor eufórico*	Distúrbio psicótico*	

Classe de sistema de órgãos	**Muito comuns (≥ 1/10)**	**Comuns (≥ 1/100 a < 1/10)**	**Incomuns (≥ 1/1.000 a < 1/100)**	**Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)**	**Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)**
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura, dor de cabeça*	Hipertonia*, tremor, sonolência, parestesia*	Síncope*, distúrbios extrapiramidais*, contrações musculares involuntárias*, hipoestesia*, hipercinesia*, enxaqueca*	Síndrome de serotonina*§, coma*, convulsão*§, distonia*§, acatisia*	
Distúrbios oculares		Deficiência visual*	Midríase*, edema periorbital*		
Distúrbios do ouvido e do labirinto		Zumbido*			
Distúrbios cardíacos		Palpitações*	Taquicardia*	Torsade de Pointes*§, (vide itens 3, 5 e 6), eletrocardiograma QT prolongado* (vide itens 3, 5 e 6), aumento do colesterol no sangue*§	
Distúrbios vasculares		Rubor*	Hemorragia*, hipertensão*	Vasoconstrição cerebral*§ (incluindo síndrome da vasoconstrição cerebral reversível e síndrome de Call Fleming)	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Bocejo*	Broncospasmo*, epistaxe*		
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia, náusea	Vômito*, constipação*, dor abdominal*, boca seca, dispepsia	Hemorragia gastrointestinal*	Pancreatite*§	
Distúrbios hepatobiliares			Aumento da alanine aminotransferase*, aumento da aspartato aminotransferase*	Lesão hepática*§	
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		*Rash**, hiperidrose	Urticária*, púrpura*, prurido*, alopecia*	Necrólise epidérmica tóxica*§, síndrome de Stevens-Johnson*§, angioedema*§, *rash* esfoliativo*, reação de fotossensibilidade na pele*§	

Classe de sistema de órgãos	Muito comuns (≥ 1/10)	Comuns (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomuns (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios músculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos		Artralgia*	Espasmos musculares*	Rabdomiólise*§, trismo	
Disturbios urinários e renais			Retenção urinária*, hematúria*, incontinência urinária*	Enurese*§	
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama		Distúrbios da ejaculação, disfunção sexual (vide item 5. Advertências e Precauções), menstruação irregular		Priapismo*, galactorreia*, ginecomastia*	
Distúrbios gerais e condições no local da administração		Dor no peito*, mal-estar* pirexia*, astenia*, fadiga*	Distúrbios da marcha*, edema periférico*	Edema facial*, síndrome de abstinência medicamentosa*§	
Investigações		Aumento do peso corporal*	Diminuição do peso*	Teste de laboratório anormal*	
Lesões, envenenamento e complicações processuais				Fratura*	

* - Reações adversas identificadas pós-comercialização
§ - Frequência das reações adversas representada pelo limite superior estimado do intervalo de confiança de 95% calculado usando "A Regra de 3".
ADR = reação adversa ao medicamento; SOC = Sistema de Classe de Órgãos; CIOMS = Conselho para a Organização Internacional de Ciências Médicas.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/vigimed, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A sertralina tem margem de segurança dependente da população de paciente e/ou medicações concomitantes. Também foram relatadas mortes envolvendo superdose com sertralina, isolada ou em associação a outros fármacos e/ou álcool. Portanto, qualquer superdose deve ser tratada rigorosamente. Os sintomas de superdose incluem: efeitos adversos mediados pela serotonina, tais como prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, torsade de pointes (vide item 3, "Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas", item 5, "Advertências e Precauções" e item 6, "Interações Medicamentosas"), sonolência, distúrbios gastrintestinais (como

náusea e vômito), taquicardia, tremor, agitação e tontura. O coma foi reportado com menor frequência.

Não existem antídotos específicos para sertralina. Se necessário, estabeleça e mantenha respiração assistida, assegure ventilação e oxigenação adequadas. Carvão ativado, que pode ser utilizado com um agente catártico, pode ser tão ou mais eficaz do que a lavagem e deve ser considerado no tratamento da superdose. A indução de êmese não é recomendada. Monitoração cardíaca e dos sinais vitais são recomendadas juntamente com o controle dos sintomas e medidas gerais de suporte. Devido ao amplo volume de distribuição da sertralina, diurese forçada, diálise, hemoperfusão e transfusões de sangue provavelmente não trarão benefícios.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
M.S. 1.0089.0393
Farm. Resp.: Alexandre Canellas de Souza - CRF-RJ nº 23277

Registrado por: **MERCK S.A.**
CNPJ 33.069.212/0001-84
Estrada dos Bandeirantes, 1099
Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571

Fabricado e embalado por: CADILA HEALTHCARE LIMITED
Sarkhej-Bavla N.H.N °. 8 A, Moraiya, Tal: Sanand,
Ahmedabad 382 210 - Índia

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 05/08/19.

Cloridrato de sertralina - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
31/01/20		10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/01/20		10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	Nova ressubmissão do peticionamento 10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12, de 29/10/2019, expediente 2628018/19-3, novamente devido a erro na exibição dos arquivos de bula no bulário eletrônico da Anvisa.	VP/VPS	Comprimidos revestidos 50 mg.
19/12/19	3514311/19-8	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/12/19	3514311/19-8	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	Ressubmissão do peticionamento 10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12, de 29/10/2019, expediente 2628018/19-3, devido a erro na exibição dos arquivos de bula no bulário eletrônico da Anvisa.	VP/VPS	Comprimidos revestidos 50 mg.
29/10/2019	2628018/19-3	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/10/2019	2628018/19-3	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	**VP:** Para que este medicamento é indicado? O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? **VPS:** Advertências e precauções / Reações adversas / Superdose **VP & VPS:** Dizeres legais Bulas harmonizadas com bula padrão publicada no bulário eletrônico da Anvisa em 05/08/19.	VP/VPS	Comprimidos revestidos 50 mg.
03/12/2018	1137410/18-1	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/12/2018	1137410/18-1	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	**VP:** Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? **VPS:** Cuidados de armazenamento do medicamento **VP & VPS:** Composição Bulas harmonizadas com bula padrão publicada no bulário eletrônico da Anvisa em 06/04/18.	VP/VPS	Comprimidos revestidos 50 mg.
28/03/2018	0243040/18-1	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2018	0243040/18-1	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC	Não se aplica	Não se aplica (versão inicial). Bulas harmonizadas com bula padrão publicada no bulário eletrônico da Anvisa em 30/06/17.	VP/VPS	Comprimidos revestidos 50 mg.

OBS: este histórico se refere à bula do medicamento genérico registrado como clone por meio da Resolução - RE 1.388, de 25 de maio de 2017 (DOU 29/05/2017).