



apenas efeito muito fraco sobre a recaptação neuronal da dopamina e noradrenalina. Em doses terapêuticas, a sertralina bloqueia a recaptação da serotonina em alguns neurões. É desconhecida a influência da sertralina sobre a recaptação da noradrenalina e da dopamina. Em estudos controlados em crianças, a sertralina não causou sedação e não interferiu com a atividade psicomotora. De acordo com sua natureza seletiva de recaptação de 5-HT, sertralina não aumenta a atividade catecolérgica. A sertralina não possui atividade pro-receptores muscarínicos (colinérgicos), serotoninérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, histamérgicos, GABA ou benzodiazepínicos. A administração crônica de sertralina em animais foi associada à redução adaptativa dos receptores noradrenérgicos cerebrais, como observado com outros medicamentos antidepressivos clinicamente eficazes.

Não foi observado aumento de peso durante o tratamento de depressão e transtorno obsessivo compulsivo com sertralina. Nos estudos clínicos controlados, alguns pacientes poderão apresentar redução de peso durante o tratamento com este medicamento.

Em estudos realizados com animais e humanos, a sertralina não demonstrou potencial de abuso. Em um estudo randomizado, duplo cego, placebo-controlado de avaliação de eficácia e segurança da sertralina em pacientes com transtorno obsessivo compulsivo, não foram observados efeitos adversos relacionados ao uso de sertralina. Ao contrário, indivíduos avaliados com alcoolismo e dependência apresentaram efeitos significativamente superiores ao placebo nos índices de farmacodependência, euforia e potencial de abuso. A sertralina não produziu efeitos estimulantes ou ansiolíticos associados à administração de anfetamina ou cocaína em voluntários saudáveis e potencial de abuso. A sertralina não age como um facilitador para auto-administração de cocaína em macacos rhesus não treinados. Além disso, a sertralina não substitui a anfetamina ou periborbacina (como estímulo discriminatório em macacos rhesus).

Em um estudo de prevenção de recidiva da Fobia Social, pacientes que responderam ao tratamento no final de um tratamento de 20 semanas, desfecho(s) múltiplo(s), que comparou a sertralina (50-200 mg/dia) (controlado de sertralina) (50-200 mg/dia) ao placebo, foram re-randomizados por 24 semanas em um estudo controlado com ASSERT® (controlado de sertralina) ASSERT® (controlado de sertralina) ou substituição pelo placebo. Indagando que os pacientes que responderam ao placebo permaneceram com o mesmo. Casos isolados que responderam ao tratamento continuaram com ASSERT® (controlado de sertralina) apresentaram uma taxa de recidiva estatisticamente significativamente menor após este período de 24 semanas (24,2% vs 42,2%).

Propriedades Farmacocinéticas
A sertralina demonstra farmacocinética linear, isto é, os níveis plasmáticos são dose-proporcionais, em uma variação de dose de 50 a 200 mg. No homem, após a administração oral de doses únicas de 50 a 200 mg por 14 dias, os picos de concentração plasmática (C_{max}) de sertralina ocorrem em torno de 4,5 a 8,4 horas após a dose. O perfil farmacocinético em adolescentes e idosos não é significativamente diferente do observado em adultos entre 18 e 65 anos. A meia-vida de sertralina para homens e mulheres jovens e idosos varia de 22 a 36 horas. De forma consistente à meia-vida de eliminação terminal, concentrações estáveis (steady state), de aproximadamente o dobro da obtida em dose única são atingidas 1 semana após administração de doses diárias. Aproximadamente 98% do fármaco circulante está ligada às proteínas plasmáticas. Estudos em animais indicam que a sertralina possui um grande volume aparente de distribuição. A farmacocinética de sertralina em pacientes pediátricos com TOC se mostrou comparável à observada em adultos. A sertralina possui uma meia-vida de eliminação terminal de aproximadamente 26 horas. Em estudos de ligação a proteínas plasmáticas, a sertralina demonstrou se ligar a proteínas plasmáticas com alta afinidade e especificidade, com uma capacidade de ligação de 80 a 90% em concentrações entre 6 a 12 µg/ml.

A sertralina sofre um extenso metabolismo hepático de primeira passagem. O principal metabólito no plasma, a N-desmetilsertralina é substancialmente menos ativa que a sertralina (cerca de 20 vezes) in vivo e não há evidência de atividade em modelos de depressão in vivo. A meia-vida da N-desmetilsertralina varia de 62 a 104 horas. Sertralina e 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 e <0,2% de sertralina e N-desmetilsertralina) são excretadas na urina sob forma inalterada.

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

Dados de Segurança Pré-clínicos
Estudos sensitivos de avaliação de segurança pré-clínica em animais demonstram que a sertralina é geralmente bem tolerada em doses superiores às aquelas clinicamente eficazes. A sertralina também se apresentou destituída de efeitos mutagênicos.

INDICAÇÕES

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

- ASSERT® (controlado de sertralina), também é indicado para o tratamento das seguintes condições:
- Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) - Após resposta inicial, a sertralina mantém sua eficácia, segurança e tolerabilidade em tratamento a longo prazo, como indicam estudos clínicos de 6 a 2 anos de duração.
- Transtorno do pânico, acompanhado ou não de agorafobia.
- Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) em pacientes pediátricos (acima de 6 anos).
- Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT).
- No tratamento dos sintomas da Síndrome da Tensão Pré-Menstrual (SPM) ou Transtorno Distórcio Pré-Menstrual (TDPM).
- No tratamento de Fobia Social (Transtorno da Ansiedade Social). Após resposta satisfatória, a continuidade do tratamento com sertralina é eficaz na prevenção de recidivas de episódio inicial de Fobia Social.

CONTRA-INDICAÇÕES
ASSERT® (controlado de sertralina) é contra-indicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade a sertralina ou a outros componentes de sua fórmula.

O uso concomitante de ASSERT® (controlado de sertralina) em pacientes utilizando inibidores da monoamina oxidase (IMAO) é contra-indicado (vide "Advertências e Precauções")

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Inibidores de monoamina oxidase (IMAO): Casos de reações graves, algumas vezes fatais, foram relatados em pacientes que estavam recebendo ASSERT® (controlado de sertralina) em associação com inibidor da monoamina oxidase (IMAO), incluindo o IMAO seletivo, selegilina, e o IMAO reversível, moclobemida. Alguns casos apresentaram sintomas semelhantes à síndrome serotoninérgica, cujos sintomas incluem: hipertermia, rigidez, espasmo cólico, instabilidade autonômica com possibilidade de rápidas flutuações dos sinais vitais, alterações mentais que incluem confusão, irritabilidade e agitação extrema progredindo para delírio e coma. Portanto, a sertralina não deve ser usada em combinação com um IMAO ou dentro de 14 dias após a descontinuação de tratamento com IMAO. Similamente, um intervalo de no mínimo 14 dias deverá ser respeitado após a descontinuação do tratamento com sertralina antes de iniciar um tratamento com um IMAO (vide "contra-indicações").

Outros fármacos serotoninérgicos: A co-administração de ASSERT® (controlado de sertralina) com outros fármacos que aumentam os efeitos da neurotransmissão serotoninérgica, assim como o triptano, fenilamina, ou agônistas 5-HT, deve ser realizada com cuidado e ser evitada sempre que possível devido ao potencial de interação serotoninérgica.

Substituição de antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) ou outros: Estejê um número limitado de experiências controladas com relação ao momento ideal para substituir a terapia com antidepressivos (ISRS por ASSERT® (controlado de sertralina)). É necessário cuidado e avaliação médica prudente ao realizar a mudança, particularmente em agências de ação prolongada, como a fluvetina. A duração do período de washout necessário para a substituição de um ISRS por outro ainda não é estabelecida.

Atração de mania/hipomania: Em estudos iniciais pré-comercialização, hipomania ou mania ocorreram em aproximadamente 0,4% dos pacientes tratados com sertralina. A atração de mania/hipomania também tem sido relatada numa pequena proporção de pacientes que transistormo ativo, maior trabcos com outros antidepressivos disponíveis. Conseqüentemente, convulsões são um risco potencial com o uso de medicamentos antidepressivos. Foram observadas convulsões em aproximadamente 0,06% dos pacientes tratados com sertralina. Durante o programa de desenvolvimento para TOC, 4 pacientes de um total de aproximadamente 1.800 pacientes, expostos ao ASSERT® (controlado de sertralina) apresentaram vacúloles (aproximadamente 0,2%). Três desses pacientes eram adolescentes, dois com transtornos convulsivos em um histórico familiar de transtorno convulsivo, nenhum desses pacientes estavam recebendo medicação anticonvulsivante. Em todos os casos, a relação com o tratamento com sertralina foi incerta. Uma vez que o ASSERT® (controlado de sertralina) não foi avaliado em pacientes com transtornos convulsivos, ela deve ser evitada em pacientes com epilepsia instável. Pacientes com epilepsia controlada devem ser cuidadosamente monitorados. O ASSERT® (controlado de sertralina) deve ser descontinuado em qualquer paciente que desenvolva convulsões.

Suicídio: Uma vez que a possibilidade de uma tentativa de suicídio é inerente à depressão e pode persistir até que uma remissão significativa ocorra, os pacientes devem ser cuidadosamente supervisionados durante o período inicial da terapia.

Devido à conhecida esteabilidade entre TOC e depressão, transtorno do pânico e depressão, a sertralina deve ser usada com cautela em pacientes com TOC, transtorno do pânico, TEPT ou Fobia Social.

Uso na Insuficiência Hepática

A sertralina é extensivamente metabolizada pelo fígado. Um estudo farmacocinético de dose múltipla em indivíduos em condições de grau leve, demonstrou uma meia-vida

de eliminação prolongada e C_{max} e área sob a curva (AUC) aproximadamente 3 vezes maior em comparação a indivíduos saudáveis. Não foram observadas diferenças significantes na ligação às proteínas plasmáticas entre os dois grupos. O uso de ASSERT® (controlado 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 em portadores de insuficiência renal

A sertralina é extensivamente metabolizada. A excreção do fármaco inalterado na urina é uma via de eliminação pouco significativa. Em pacientes com insuficiência renal de grau leve a moderado, não foram observadas diferenças significativas na ligação às proteínas plasmáticas em relação ao grau de exatamento de função renal. Os tempos de meia-vida de eliminação (AUC 0-24 h/C₀) com doses de 200 mg/dia foram semelhantes em pacientes com insuficiência renal de grau leve a moderado em comparação com indivíduos saudáveis. Este estudo indica que, de acordo com a baixa excreção renal da sertralina, as doses de sertralina não precisam ser ajustadas com base no grau de insuficiência renal.

Uso em crianças
A segurança e a eficácia do uso da sertralina foi estabelecida para pacientes pediátricos (com idades variando entre 6 a 17 anos) apenas para o tratamento do TOC (vide "Psicologia e Administração" - Use em Crianças).

Uso durante a gravidez e lactação

Estudos de reprodução foram realizados em rats e coelhos com doses até aproximadamente 20 x 10 vezes a dose máxima diária em humanos (mg/kg), respectivamente. Não houve efeitos adversos em relação ao processo de fecundação, ao desenvolvimento, ao parto, ao crescimento, aos cuidados pós-natais, ou a dose máxima diária em humanos (mg/kg). A sertralina foi associada com relação ao processo de fecundação, ao desenvolvimento, aos cuidados pós-natais, ou a dose máxima diária em humanos (mg/kg). Houve diminuição da sobrevivência neonatal após administração materna de sertralina em doses aproximadamente 5 vezes superior à dose máxima indicada para humanos (mg/kg). Efeitos similares na sobrevivência neonatal foram observados com outros fármacos antidepressivos. O significado clínico desses efeitos é desconhecido. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Uma vez que estudos de reprodução em animais nem sempre prevêm a resposta humana, a sertralina deverá ser usada durante a gravidez somente quando os benefícios superarem os riscos potenciais.

Mulheres em idade fértil devem empregar métodos adequados de contracepção quando em tratamento com ASSERT® (controlado de sertralina). Apenas doses limitadas a respeito dos níveis de sertralina no leite materno estão disponíveis. Estudos realizados em um número muito pequeno de lactantes e seus recém-nascidos indicam níveis de sertralina desprezíveis ou indetectáveis no soro do leite materno. Portanto, os níveis no leite materno foram mais concentrados do que aqueles no leite materno humano. Embora a sertralina seja excretada no leite materno, o médico responsável deve ser informado que sintomas, incluindo aqueles compatíveis com as reações de hipotensão, foram relatados em alguns neonatos, cujas mães estavam sob tratamento com antidepressivos (ISRS, incluindo a sertralina).

Efeitos sobre a habilidade de dirigir, veículos ou operar máquinas
Estudos clínicos de farmacologia demonstraram que ASSERT® (controlado de sertralina) não produz efeito na atividade psicomotora. Contudo, 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 alertado adequadamente.

Interações medicamentosas

Inibidores da monoamina oxidase (IMAO) e "Contra-indicações"
A sertralina é contra-indicada com IMAOs. Os efeitos do álcool, carbamazepina, haloperidol ou fenitoina em atividades psicomotoras e cognitivas em indivíduos saudáveis, entretanto, o uso concomitante de ASSERT® (controlado de sertralina) e álcool não é recomendado. Além disso, os estudos placebo-controlados realizados em voluntários saudáveis, a co-administração de sertralina e ilio não alterou significativamente a farmacocinética do ilio porém, em relação ao placebo, resultou em um aumento no tempo, indicando uma possível interação farmacodinâmica. Os pacientes que estiverem sob tratamento concomitantemente com sertralina e outros medicamentos, como o ilio, que podem atuar por mecanismos serotoninérgicos, devem ser apropriadamente monitorizados.

Fenilbutirato: Em um estudo placebo-controlado em voluntários saudáveis, a administração crônica de sertralina 200 mg/dia, não produziu inibição clinicamente importante do metabolismo da fenilbutirato. Entretanto, após o início do tratamento com sertralina, é recomendado que as concentrações plasmáticas de fenilbutirato sejam monitorizadas e sua dose seja ajustada no adequadamente.

Síndrome serotoninérgica: Foram relatados casos de pacientes apresentando fraqueza, hiperreflexia, incoordenação motora, confusão, ansiedade e agitação após o tratamento com sertralina. São o tratamento concomitante com sertralina a simetartina foi clinicamente justificada, recomendada se os pacientes sejam concomitantemente tratados com "Precauções e Advertências" - Outros fármacos serotoninérgicos).

Fármacos que se ligam a 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 pode ser levado em consideração. Entretanto, em três estudos formais de interação com diazepam, tiobutamida e valproína, respectivamente, a sertralina não apresentou efeitos significantes na ligação do substrato às proteínas (vide também os itens "farmácia" e "Interações com outros fármacos").

Yerzanilol: A administração de 200 mg de gárgos de sertralina com valerina resultou em um aumento pequeno mas, estatisticamente significativo, no tempo de protrombina a significância clínica desta aplicação de 50 mg de gárgos de sertralina com valerina não foi demonstrada. Além disso, a administração crônica de sertralina 50 mg, diariamente, não inibe o metabolismo do diazepam com outros fármacos. Estudos formais de interação medicamentosa foram realizados com sertralina. A co-administração de 200 mg diários de sertralina com diazepam ou tiobutamida resultou em pequenas alterações estatisticamente significantes em alguns parâmetros farmacocinéticos. A co-administração com a cimadina causou um decréscimo significativo na eliminação da sertralina. O significado clínico destas alterações é desconhecido. A sertralina não apresentou qualquer efeito sobre a capacidade bioquímica beta-adrenérgica do atenolol.

Nenhuma interação foi observada com 200 mg diários de sertralina e glibenclamida ou digoxina.

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

Fármacos metabolizados pelo citocromo P450 (CYP) 2D6: Há uma variabilidade entre os antidepressivos no que se refere ao grau de inibição da atividade da isoenzima CYP 2D6. 2D6. A significância clínica desta aplicação de 50 mg de gárgos de sertralina com valerina não foi demonstrada. Além disso, a administração crônica de sertralina 50 mg, diariamente, não inibe o metabolismo do desipramina (um marcador da atividade da isoenzima CYP 2D6).

Fármacos metabolizados por outras enzimas do CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP1A2:

CYP 3A4: 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 3A4, nem o metabolismo da carbamazepina ou da terfenadina. Além disso, a administração crônica de sertralina não seque um inibidor clinicamente relevante do CYP 3A4.

CYP 2C9: A aparente ausência de efeitos clinicamente significantes da administração crônica de 200 mg diários de sertralina nas concentrações plasmáticas de tiobutamida, sugeriu que a sertralina não é um inibidor clinicamente relevante do CYP 2C9. Os resultados desses estudos sugerem que a sertralina não seque um inibidor clinicamente relevante do CYP 2C9.

CYP 2C19: A aparente ausência de efeitos clinicamente significantes da administração crônica de 200 mg diários de sertralina nas concentrações plasmáticas de tiobutamida, sugeriu que a sertralina não é um inibidor clinicamente relevante do CYP 2C19 (vide o item "Interação com outros fármacos").

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

Reações adversas
Em estudos com doses múltiplas de ASSERT® (controlado de sertralina), para prevenção de sertralina, ocorreram com frequência significativamente maior em relação ao placebo foram:

- Sistema nervoso autônomo: boca seca e aumento da sudorese.
- Sistema nervoso central: peritudo, tontura e tontor.
- Sistema gastrointestinal: náusea, vômito, diarreia, constipação e inchaço.
- Psiquiátrico: ansiedade, insônia e sonolência.
- Reprodutivo: disfunção sexual (principalmente relatado na ejaculação).
- Perfil de efeito adverso normalmente observado em estudos duplo-cego, 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.

Dados do período pós-comercialização

Relatos espontâneos de eventos adversos em pacientes sendo tratados com ASSERT® (controlado de sertralina) recebidos desde a introdução do medicamento no mercado. Estes relatos incluem:



Sistema nervoso autônomo: inchaço e prurido.

