

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ainim, 50 mg comprimidos revestidos por película

Ainim, 100 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém, como substância ativa, 55,95 mg ou 111,9 mg de sertralina, cloridrato equivalente a, respetivamente, 50 mg ou 100 mg de sertralina.

Excipiente(s):

Lactose mono-hidratada – cada comprimido revestido por película contém, respetivamente, 19,80 mg e 39,60 mg, nas dosagens de 50 mg e 100 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Ainim 50 mg

Comprimidos revestidos por película brancos, forma de cápsula, dimensões 4,6x10,7mm, ranhurados numa face e com a marca "50" na outra face.

Ainim 100 mg

Comprimidos revestidos por película brancos, forma de cápsula, dimensões 5,6x13,2mm, ranhurados numa face e com a marca "100" na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Sertralina está indicada para o tratamento de:

Episódios depressivos major. Prevenção de recorrência de episódios depressivos major.

Perturbação de pânico, com ou sem agorafobia.

Perturbação Obsessiva-Compulsiva (POC) em adultos e doentes pediátricos com 6-17 anos de idade.

Perturbação de ansiedade social.

Perturbação de Stress Pós-Traumático (PTSD).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tratamento inicial

Depressão e POC

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

Perturbação de Pânico, PTSD e Perturbação de Ansiedade Social

O tratamento deve ser iniciado com uma dose de 25 mg/dia. Após uma semana, a dose deverá ser

aumentada para 50 mg, uma vez ao dia. Este regime posológico tem demonstrado reduzir a frequência dos efeitos indesejáveis precoces emergentes do tratamento, característicos da perturbação de pânico.

Titulação

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

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

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

Manutenção

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

Depressão

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

Perturbação de pânico e POC

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

Utilização no idoso

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

Utilização na insuficiência hepática

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

Utilização na insuficiência renal

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

Sintomas de privação observados na descontinuação da sertralina

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

População pediátrica

Crianças e adolescentes com perturbação obsessiva-compulsiva

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

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

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

Não foi demonstrada eficácia em doentes pediátricos com depressão major.

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

Modo de administração

Sertralina deve ser administrada em toma única diária de manhã ou à noite.
Os comprimidos de sertralina podem ser administrados com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
A administração concomitante de inibidores da monoaminoxidase (IMAO) está contraindicada, devido ao risco de síndrome serotoninérgica que inclui sintomas como agitação, tremor e hipertermia. O tratamento com sertralina não deve ser iniciado no período de, pelo menos, 14 dias após descontinuação do tratamento com um IMAO irreversível. A sertralina deve ser descontinuada, pelo menos, 7 dias antes do início do tratamento com um IMAO irreversível (ver secção 4.5).

A administração concomitante da pimozida é contraindicada (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mudança do tratamento iniciado com inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), antidepressivos ou fármacos para o tratamento da POC
A experiência referente a ensaios controlados é limitada no que se refere à ocasião considerada ótima para mudar o tratamento com ISRS, antidepressivos ou fármacos para o tratamento da POC para a sertralina. Deverá efetuar-se uma avaliação médica cuidada e prudente aquando desta mudança de tratamento, particularmente no caso de fármacos de ação prolongada, como a fluoxetina.

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

Ativação de hipomania ou mania

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

Esquizofrenia

Os sintomas psicóticos podem ser agravados em doentes esquizofrénicos.

Crises epilépticas

Podem ocorrer crises epilépticas com o tratamento com sertralina: a sertralina deve ser evitada em doentes

com epilepsia instável e os doentes com epilepsia controlada devem ser cuidadosamente monitorizados. A sertralina deverá ser descontinuada em qualquer doente que desenvolva crises epiléticas.

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

A depressão está associada a um aumento do risco de ideação suicida, autoagressividade e suicídio (pensamentos/comportamentos relacionados com suicídio). O risco prevalece até que ocorra remissão significativa dos sintomas. Como durante as primeiras semanas, ou mais, de tratamento pode não se verificar qualquer melhoria, os doentes deverão ter uma vigilância mais rigorosa até que essa melhoria ocorra. De acordo com a experiência clínica geral, o risco de suicídio pode estar aumentado nas fases iniciais da recuperação.

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

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

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

População pediátrica

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

Alterações hemorrágicas/hemorragia

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

Hiponatremia

Pode ocorrer hiponatremia como resultado do tratamento com ISRS ou ISRN, incluindo sertralina. Em muitos casos, a hiponatremia aparenta ser o resultado de uma síndrome de secreção inadequada de hormona antidiurética (SIHAD). Foram notificados casos de níveis séricos de sódio inferiores a 110 mmol/l. Os

doentes idosos podem apresentar um risco acrescido de desenvolvimento de hiponatremia com ISRS e IRSN. Doentes em tratamento com diuréticos ou que estejam com depleção do volume também podem apresentar risco acrescido (ver Utilização no idoso na secção 4.4). Deve ser considerada a descontinuação da sertralina e instituição da intervenção médica adequada nos doentes com hiponatremia sintomática. Os sinais e sintomas de hiponatremia incluem cefaleia, dificuldades de concentração, compromisso da memória, confusão, fraqueza e instabilidade, o que pode levar a quedas. Os sinais e sintomas associados a casos mais graves e/ou agudos incluíram alucinações, síncope, convulsões, coma, paragem respiratória e morte.

Sintomas de privação observados na descontinuação do tratamento com sertralina

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

O risco de sintomas de privação pode estar dependente de vários fatores, incluindo a duração e dose do tratamento e a taxa de redução da dose. As reações notificadas com maior frequência foram tonturas, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia), distúrbios do sono (incluindo insónia e sonhos intensos), agitação ou ansiedade, náuseas e/ou vômitos, tremor e cefaleia. Estes sintomas são, geralmente, ligeiros a moderados; contudo, em alguns doentes podem ser de intensidade grave. Ocorrem, normalmente, nos primeiros dias após a descontinuação do tratamento, contudo houve notificações muito raras destes sintomas em doentes que falharam uma dose inadvertidamente.

Estes sintomas são, geralmente, limitados e normalmente resolvem-se em 2 semanas, podendo ser prolongados (2-3 meses ou mais) em alguns indivíduos. Portanto, aquando da descontinuação do tratamento, é recomendada a diminuição gradual da sertralina por um período de algumas semanas ou meses, conforme as necessidades do doente (ver secção 4.2).

Acatisia/instabilidade psicomotora

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

Disfunção hepática

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

Disfunção renal

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

Disfunção sexual

Os inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSN)/inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) podem causar sintomas de disfunção sexual (ver secção 4.8). Foram notificados casos de disfunção sexual prolongada cujos sintomas persistiram apesar da descontinuação dos IRSN/ISRS.

Utilização no idoso

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

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

Diabetes

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

Terapia electroconvulsiva (TEC)

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

Os ISRS/ISRN podem aumentar o risco de hemorragia pós-parto (ver secções 4.6 e 4.8).

Este medicamento contém o excipiente lactose (ver secção 6.1). Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Contraindicados

Inibidores da Monoaminoxidase

IMAO irreversíveis não seletivos (selegilina)

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

Inibidor seletivo da MAO-A (moclobemida)

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

IMAO reversível não seletivo (linezolida)

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

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

Pimozida

Foi demonstrado aumento dos níveis de pimozida, de aproximadamente 35%, num estudo de utilização deste fármaco em dose baixa única (2 mg). Este aumento não foi associado a alterações no ECG. No entanto, dado o estreito índice terapêutico da pimozida e uma vez que o mecanismo desta interação é desconhecido, a administração concomitante de sertralina e pimozida é contraindicada (ver secção 4.3).

A coadministração com a sertralina não é recomendada

Depressores do SNC e álcool

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

Outros fármacos serotoninérgicos

Ver secção 4.4.

Precauções especiais

Lítio

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

Fenitoína

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

Triptanos

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

Varfarina

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

Outras interações medicamentosas, digoxina, atenolol, cimetidina

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

Fármacos que afetam a função plaquetária

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

Fármacos metabolizados pelo citocromo P450

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

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

Dados epidemiológicos sugerem que a utilização de antidepressivos ISRS durante a gravidez, em especial na parte final, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido (HPPN). O risco observado foi de aproximadamente 5 casos por 1000 gravidezes. Na população em geral ocorrem um a dois casos de HPPN por 1000 gravidezes.

Dados observacionais indicam um aumento do risco (inferior a duas vezes) de hemorragia pós-parto na sequência da exposição a ISRS/ISRN no mês que antecede o parto (ver secções 4.4 e 4.8).

Aleitamento

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

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

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

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

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

Tabela 1: Reações Adversas

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

Muito Frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pouco Frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)	Muito raros ($< 1/10000$)	Frequência desconhecida
Infecções e infestações					
	Faringite	Infeção no aparelho respiratório superior, rinite	Diverticulite, gastroenterite, otite média		
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)					
			Neoplasia†		
Doenças do sangue e do sistema linfático					
			Linfoadenopatia		Leucopenia, trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário					
					Reação anafilactoide, reação alérgica, alergia
Doenças endócrinas					

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

Muito Frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pouco Frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)	Muito raros ($< 1/10000$)	Frequência desconhecida
					incluindo agitação, confusão, diaforese, diarreia, febre, hipertensão, rigidez e taquicardia. Acatisia e instabilidade psicomotora (ver secção 4.4)
Afeções oculares					
	Perturbações visuais		Glaucoma, distúrbio lacrimal, escotomas, diplopia, fotofobia, hifema, midríase*		Visão alterada Maculopatia
Afeções do ouvido e do labirinto					
	Acufenos*	Otalgia			
Doenças cardíacas					
	Palpitações*	Taquicardia	Enfarte do miocárdio, bradicardia, cardiopatia		
Vasculopatias					
	Afrontamentos*	Hipertensão*, rubor	Isquemia periférica		Alterações hemorrágicas (tais como epístaxe, hemorragia gastrointestinal ou hematuria)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino					
	Bocejar*	Broncoespasmo*, dispneia, epístaxe	Laringoespasmo, hiperventilação, hipoventilação, estridor, disfonia, soluços		
Doenças gastrointestinais					
Diarreia (18%), náuseas (24%), xerostomia (14%)	Dor abdominal*, vômitos*, obstipação*	Esofagite, disfagia, hemorroidas,	Melena, hematoquezia, estomatite,		Pancreatite Colite microscópica

Muito Frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)	Pouco Frequentes (≥1/1000 a <1/100)	Raros (≥1/10000 a <1/1000)	Muito raros (<1/10000)	Frequência desconhecida
	dispneia, flatulência	hipersecreção salivar, afeções da língua, eructação	ulceração da língua, afeções dos dentes, glossite, ulceração da boca		
Afeções hepatobiliares					
			Alteração da função hepática		Acontecimentos hepáticos graves (incluindo hepatite, icterícia e insuficiência hepática)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos					
	Erupção cutânea*, hiperidrose	Edema periorbital*, púrpura*, alopecia*, suores frios, pele seca, urticária*	Dermatite, dermatite bolhosa, erupção folicular, alteração da textura do cabelo, odor cutâneo alterado		Notificações raras de reações cutâneas adversas graves (SCAR): ex. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica. Angioedema, edema facial, fotossensibilidade, reação cutânea, prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos					
	Mialgia	Osteoartrite, fraqueza muscular, dores nas costas, espasmos musculares.	Afeções ósseas		Artralgia, câibras musculares
Doenças renais e urinárias					
		Noctúria, retenção urinária*, poliúria, polaquiúria, afeções da micção	Oligúria, incontinência urinária*, hesitação urinária		
Doenças dos órgãos genitais e da mama **					
Falência ejaculatória (14%)	Disfunção sexual, disfunção erétil	Hemorragia vaginal, disfunção sexual feminina	Menorragia, vulvovaginite atrofica, balan-		Ginecomastia, irregularidades menstruais,

Muito Frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)	Pouco Frequentes (≥1/1000 a <1/100)	Raros (≥1/10000 a <1/1000)	Muito raros (<1/10000)	Frequência desconhecida
			postite, corrimento genital, priapismo*, galactorreia*		hemorragia pós- parto****
Perturbações gerais e alterações no local de administração					
Cansaço (10%)*	Dor torácica*	Indisposição*, arrepios, pirexia*, astenia*, sede	Hérnia, fibrose no local de injeção, diminuição da tolerância ao fármaco, alterações na marcha, acontecimentos não avaliáveis		Edema periférico
Exames complementares de diagnóstico					
		Diminuição do peso*, aumento do peso*	Aumento da alanina aminotransferase*, aumento da aspartato aminotransferase*, alterações no sémen		Alterações dos resultados laboratoriais clínicos, alteração da função plaquetária, aumento do colesterol sérico
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações					
			Lesões		
Procedimentos cirúrgicos e médicos					
			Procedimento de vasodilatação		
<p>Se a experiência adversa ocorreu na depressão, POC, perturbação de pânico, PTSD e perturbação de ansiedade social, o termo utilizado foi reclassificado de acordo com os termos utilizados nos estudos na depressão.</p> <p>† Foi notificado um caso de neoplasia num doente em tratamento com sertralina, comparativamente a nenhum caso no grupo placebo.</p> <p>* estas reações adversas também ocorreram na experiência pós-comercialização</p> <p>** o denominador usa o número combinado de doentes nesse grupo de género: sertralina (1118 homens, 1424 mulheres) placebo (926 homens, 1219 mulheres)</p> <p>Para POC, curto prazo, unicamente estudos de 1-12 semanas</p> <p>*** Foram notificados casos de ideação/comportamento suicida notificados durante o tratamento com sertralina ou imediatamente após a descontinuação do tratamento (ver secção 4.4)</p> <p>**** Este acontecimento foi comunicado para a classe terapêutica dos ISRS/ISRN (ver secções 4.4 e 4.6).</p>					

Sintomas de privação observados na descontinuação do tratamento com sertralina
A descontinuação do tratamento com sertralina (sobretudo quando abrupta) leva frequentemente a sintomas de privação. As reações notificadas com maior frequência são tonturas, perturbações sensoriais (incluindo

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

Efeitos de classe

Dados epidemiológicos, sobretudo de estudos conduzidos em doentes com idade igual ou acima de 50 anos, evidenciam um risco aumentado de fraturas ósseas em doentes a tomar ISRS e antidepressivos tricíclicos. O mecanismo subjacente a este risco é ainda desconhecido.

População idosa

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

População pediátrica

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

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

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Toxicidade

De acordo com a evidência disponível, a sertralina tem uma larga margem de segurança em situações de sobredosagem. Foram descritos casos de sobredosagens até 13,5 g. Foram igualmente descritos casos fatais de sobredosagem com sertralina, sobretudo em associação com outros fármacos e/ou álcool. Portanto,

qualquer sobredosagem deve ser tratada rapidamente.

Sintomas

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

Tratamento

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

Devido ao grande volume de distribuição da sertralina, a diurese forçada, a diálise, a hemoperfusão e a transfusão de substituição não deverão trazer benefício.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.3 - Sistema Nervoso Central. Psicofármacos. Antidepressores.

Código ATC: N06A B06

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

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

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

Ensaio Clínicos

Depressão Major

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

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

Perturbação de Stress Pós-traumático (PTSD)

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

POC pediátrica

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

População pediátrica

Não existem dados de segurança e eficácia em utilização prolongada para esta população pediátrica. Não estão disponíveis dados relativos a crianças com idade inferior a 6 anos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Distribuição

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

Biotransformação

A sertralina sofre extenso metabolismo hepático de primeira passagem.

Eliminação

A semivida média da sertralina é, aproximadamente, 26 horas (22-36 horas). Consistente com a semivida de eliminação terminal, existe uma acumulação de aproximadamente duas vezes até se obterem as concentrações no estado estacionário, o qual é atingido após uma semana de doses únicas diárias.

A semivida da N-desmetilsertralina é de 62 a 104 horas. A sertralina e a N-desmetilsertralina são ambas

extensivamente metabolizadas no ser humano e os metabolitos resultantes são excretados nas fezes e na urina em partes iguais. Apenas uma pequena quantidade (< 0,2%) de sertralina inalterada é excretada na urina.

Farmacocinética em grupos específicos de doentes

Doentes pediátricos com POC

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

Adolescentes e idosos

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

Disfunção hepática

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

Disfunção renal

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo – sílica coloidal anidra (Aerosil 200), celulose microcristalina (Vivapur 12), croscarmellose sódica, copovidona (Plasdone S-630), lactose mono-hidratada (Fast Flo 316) e estearato de magnésio

Revestimento – Opadry white Y-5-7068 (hipromelose 3cps, hidroxipropilcelulose, dióxido de titânio [E171], Macrogol 400 e hipromelose 50 cps).

6.2 Incompatibilidades

Não são conhecidas.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Acondicionamento primário: blister de PVC/Alumínio

Cada embalagem de Ainim contém 14, 28 ou 56 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BLUEMED Unipessoal LDA

Rua Poeta Adriano Correia de Oliveira, 233

4510-698 Fânzeres, Portugal

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

Nº de registo: 5005624 – 14 comprimidos revestidos por película, 50 mg, blister de PVC/Alumínio.

Nº de registo: 5005632 – 28 comprimidos revestidos por película, 50 mg, blister de PVC/Alumínio.

Nº de registo: 5005640 – 56 comprimidos revestidos por película, 50 mg, blister de PVC/Alumínio.

Nº de registo: 5005657 – 14 comprimidos revestidos por película, 100 mg, blister de PVC/Alumínio.

Nº de registo: 5005665 – 28 comprimidos revestidos por película, 100 mg, blister de PVC/Alumínio.

Nº de registo: 5005673 – 56 comprimidos revestidos por película, 100 mg, blister de PVC/Alumínio.

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

Data da primeira autorização: 24 de novembro de 2006.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO