



ZOLOFT®
(Sertralina)
Tabletas Recubiertas

ADVERTENCIA: IDEACIÓN Y COMPORTAMIENTO SUICIDA

En estudios a corto plazo, se observó que los antidepresivos aumentaban el riesgo de comportamiento e ideación suicida en pacientes pediátricos y adultos jóvenes. Se debe monitorear de cerca a todos los pacientes tratados con antidepresivos, en busca de empeoramiento clínico y de aparición de ideación y comportamiento suicida [*consulte Advertencias y Precauciones (8.1)*].

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

ZOLOFT® 50 mg Tabletas recubiertas.
ZOLOFT® 100 mg Tabletas recubiertas.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta de ZOLOFT 50 mg y 100 mg contiene:
Clorhidrato de sertralina equivalente a 50 mg y 100 mg de sertralina, respectivamente.

Excipiente(s)

Para obtener una lista completa de los excipientes, consulte la sección 16.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas.

4. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral.

5. INDICACIONES Y USO

ZOLOFT se indica para el tratamiento de los siguientes trastornos:

- Trastorno depresivo mayor (TDM).
- Trastorno obsesivo compulsivo (TOC).
- Trastorno de pánico (TP).
- Trastorno de estrés postraumático (TEPT).
- Trastorno de ansiedad social (TAS).
- Trastorno disfórico premenstrual (TDPM).

6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

6.1 Posología en Pacientes con TDM, TOC, TP, TEPT y TAS

En la Tabla 1 a continuación, se presentan las posologías iniciales y máximas recomendadas de ZOLOFT para pacientes con TDM, TOC, TP, TEPT y TAS. La pauta terapéutica inicial corresponde a una posología de 25 mg o 50 mg cada día.

En el caso de adultos y pacientes pediátricos, las posologías posteriores se pueden aumentar en caso de que la respuesta no sea adecuada, en incrementos de 25 mg a 50 mg por día una vez a la semana, dependiendo de la tolerabilidad, hasta un máximo de 200 mg por día. El intervalo recomendado entre modificaciones a las dosis es de una semana, debido a que ZOLOFT tiene una vida media de eliminación de 24 horas.

Tabla 1: Posología Recomendada Diaria de ZOLOFT en Pacientes con TDM, TOC, TP, TEPT y TAS		
Indicación	Dosis Inicial	Rango Terapéutico
Adultos		
TDM	50 mg	50 mg-200 mg
TOC	50 mg	
TP, TEPT, TAS	25 mg	
Pacientes Pediátricos		
TOC (entre 6 a 12 años de edad)	25 mg	50 mg-200 mg
TOC (entre 13 a 17 años de edad)	50 mg	

6.2 Posología en Pacientes con TDPM

La posología inicial recomendada para ZOLOFT en mujeres adultas con TDPM es de 50 mg por día. ZOLOFT se puede administrar de forma continua (cada día durante el ciclo menstrual) o de forma intermitente (solamente durante la fase lútea del ciclo menstrual, es decir, iniciar la dosis diaria 14 días antes del comienzo anticipado de la menstruación y continuando hasta el comienzo del período menstrual). La dosificación intermitente se repetiría con cada ciclo nuevo.

- Cuando se administren dosis en forma continua, las pacientes que no presenten respuesta a la posología de 50 mg se pueden beneficiar de aumentos de la posología en incrementos de 50 mg por cada ciclo menstrual, hasta 150 mg por día.
- Cuando se administren dosis en forma intermitente, las pacientes que no presenten respuesta a la posología de 50 mg se pueden beneficiar del aumento de la posología hasta un máximo de 100 mg por día durante el siguiente ciclo menstrual (y los ciclos subsiguientes) de la manera que se indica a continuación: 50 mg por día durante los primeros 3 días de dosificación, seguidos por 100 mg por día durante los días restantes del ciclo de dosificación.

6.3 Análisis en Busca de Trastorno Bipolar Antes de Iniciar el Tratamiento con ZOLOFT

Antes de iniciar el tratamiento con ZOLOFT o algún otro antidepresivo, se debe analizar a los pacientes en busca de antecedentes familiares o personales de trastorno bipolar, manía o hipomanía [*consulte Advertencias y Precauciones (8.4)*].

6.4 Modificaciones de la Posología en Pacientes con Insuficiencia Hepática

Tanto la posología inicial recomendada como el rango terapéutico en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntajes de Child-Pugh de 5 o 6) corresponden a la mitad de la posología diaria recomendada [*consulte Dosis y Administración (6.1, 6.2)*]. No se recomienda la administración de ZOLOFT en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntajes de Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntajes de Child-Pugh de 10 a 15) [*consulte Uso en Poblaciones Específicas (11.5), Farmacología Clínica (14.3)*].

6.5 Cambio de los Pacientes A o desde un Antidepresivo Inhibidor de la Monoamino Oxidasa

Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de antidepresivos inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) y el inicio de la administración de ZOLOFT. Además, deben transcurrir al menos 14 días después del cese de la administración de ZOLOFT antes de iniciar un tratamiento con antidepresivos IMAO [*consulte Contraindicaciones (7), Advertencias y Precauciones (8.2)*].

6.6 Interrupción del Tratamiento con ZOLOFT

Se pueden presentar reacciones adversas después de la interrupción del tratamiento con ZOLOFT [*consulte Advertencias y Precauciones (8.5)*]. Siempre que sea posible, es recomendable reducir la posología en forma gradual en lugar de interrumpir la administración de ZOLOFT en forma abrupta.

7. CONTRAINDICACIONES

ZOLOFT se contraíndica en los pacientes:

- En tratamiento, o que hayan interrumpido el tratamiento hace menos de 14 días, con IMAO (incluidos los IMAO linezolid y azul de metileno por vía intravenosa) debido a un riesgo aumentado de sufrir síndrome de la serotonina [*consulte Advertencias y Precauciones (8.2), Interacciones Medicamentosas (10.1)*].
- En tratamiento con pimozida [*consulte Interacciones Medicamentosas (10.1)*].

- Con hipersensibilidad conocida a la sertralina (por ejemplo, anafilaxia, angioedema) [*consulte Reacciones Adversas (9.1, 9.2)*].

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1 Ideación y Comportamiento Suicida en Pacientes Pediátricos y Adultos Jóvenes

En análisis combinados de ensayos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] y otras clases de antidepresivos) que incluyeron aproximadamente a 77.000 pacientes adultos y a más de 4400 pacientes pediátricos, la incidencia de comportamientos e ideaciones suicidas en los pacientes pediátricos y adultos jóvenes fue mayor en los pacientes tratados con antidepresivos en comparación con los pacientes tratados con placebo. En la Tabla 2 se presentan las diferencias entre medicamento y placebo relacionadas con la cantidad de casos de comportamiento e ideación suicida por cada 1000 pacientes tratados.

No hubo suicidios en ninguno de los estudios pediátricos. Hubo suicidios en los estudios en adultos, pero el número no fue suficiente para llegar a alguna conclusión sobre el efecto del medicamento antidepresivo en el suicidio.

Tabla 2: Diferencias de Riesgo de la Cantidad de Casos de Comportamiento e Ideación Suicida en los Ensayos Controlados con Placebo Combinados Sobre Antidepresivos en Pacientes Pediátricos y Adultos

Rango de Edad (Años)	Diferencia Entre Medicamento y Placebo en la Cantidad de Pacientes con Comportamiento e Ideación Suicida por Cada 1000 Pacientes Tratados
	Incrementos comparados con el placebo
<18	14 pacientes adicionales
18-24	5 pacientes adicionales
	Disminuciones comparadas con el placebo
25-64	1 paciente menos
≤65	6 pacientes menos

Se desconoce si el riesgo de presentar comportamiento e ideación suicida en los pacientes pediátricos y adultos jóvenes se extiende a la administración a largo plazo, es decir, más allá de 4 meses. Sin embargo, existe evidencia considerable a partir de los ensayos de mantenimiento controlados con placebo en adultos con TDM, que indica que los antidepresivos retrasan la recurrencia de la depresión.

Se debe monitorear a todos los pacientes en tratamiento con antidepresivos en busca de empeoramiento clínico y la aparición de comportamiento e ideación suicida, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con el medicamento, y cuando se modifique la dosis. Se debe aconsejar a los familiares o a los cuidadores de los pacientes para que monitoreen los cambios en el comportamiento y den aviso al proveedor de servicios de salud. Se debe considerar la modificación del régimen terapéutico, incluida la posible interrupción del tratamiento con ZOLOFT, en los pacientes cuya depresión siga empeorando o que comiencen a presentar comportamiento e ideación suicida.

8.2 Síndrome de la Serotonina

Los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), incluido ZOLOFT, pueden provocar el síndrome de la serotonina, una afección potencialmente mortal. El riesgo aumenta con la administración de otros medicamentos serotoninérgicos (incluidos triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona, anfetaminas y Hierba de San Juan) y con medicamentos que deterioran el metabolismo de la serotonina, es decir, los IMAO [*consulte Contraindicaciones (7), Interacciones Medicamentosas (10.1)*]. El síndrome de la serotonina también se puede presentar cuando estos medicamentos se administran por sí solos.

Los signos y síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, mareos, diaforesis, rubefacción, hipertermia), síntomas neuromusculares (por ejemplo, temblores, rigidez, mioclonos, hiperreflexia, falta de coordinación), convulsiones y síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

Se contraindica la administración concomitante de ZOLOFT con IMAO. Además, tampoco se debe iniciar el tratamiento con ZOLOFT en algún paciente que se esté tratando con IMAO, como linezolid o azul de metileno por vía intravenosa. Ningún informe incluyó la administración de azul de metileno por otras vías (como tabletas orales o inyección local en los tejidos). Si es necesario iniciar un tratamiento con algún IMAO, como linezolid o azul de metileno por vía intravenosa, en un paciente en tratamiento con ZOLOFT, se debe interrumpir el tratamiento con ZOLOFT antes de iniciar la administración del IMAO [*consulte Contraindicaciones (7), Interacciones Medicamentosas (10.1)*].

Se debe monitorear a todos los pacientes en tratamiento con ZOLOFT en busca de la aparición del síndrome de la serotonina. Se debe interrumpir el tratamiento con ZOLOFT y cualquier agente serotoninérgico concomitante en forma inmediata si se presenta alguno de los síntomas mencionados anteriormente, y se debe iniciar un tratamiento de apoyo sintomático. Si la administración concomitante de ZOLOFT con otros medicamentos serotoninérgicos se justifica clínicamente, se debe informar al paciente del riesgo mayor que existe de sufrir el síndrome de la serotonina, y se le debe monitorear en busca de síntomas.

8.3 Riesgo Mayor de Sangrado

Los medicamentos que interfieren con la inhibición de la recaptación de la serotonina, incluido ZOLOFT, aumentan el riesgo de sufrir eventos de sangrado. La administración concomitante de aspirina, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), otros medicamentos antiplaquetarios, warfarina y otros anticoagulantes pueden aumentar este riesgo. Los informes de casos y estudios epidemiológicos (diseño de caso-control y de cohorte) han demostrado una asociación entre el uso de medicamentos que interfieren con la recaptación de la serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal. Los eventos de sangrado relacionados con los medicamentos que interfieren con la recaptación de la serotonina abarcan desde equimosis, hematomas, epistaxis y petequias hasta hemorragias potencialmente mortales.

Se debe informar a los pacientes sobre el riesgo aumentado de sufrir sangrado relacionado con la administración concomitante de ZOLOFT y agentes antiplaquetarios o anticoagulantes. En el caso de los pacientes en tratamiento con warfarina, se debe monitorear cuidadosamente la Relación Normalizada Internacional.

8.4 Activación de la Manía o Hipomanía

En los pacientes con trastorno bipolar, el tratamiento de un episodio depresivo con ZOLOFT o algún otro antidepresivo puede precipitar un episodio mixto/maníaco. Por lo general, a los pacientes con trastorno bipolar se les excluyó de los ensayos clínicos controlados, sin embargo, los síntomas de manía o hipomanía se informaron en 0,4% de los pacientes tratados con ZOLOFT. Antes de iniciar el tratamiento con ZOLOFT, se debe analizar a los pacientes en busca de antecedentes familiares o personales de trastorno bipolar, manía o hipomanía.

8.5 Síndrome de Interrupción

Las reacciones adversas que se pueden presentar después de la interrupción de la administración de antidepresivos serotoninérgicos, especialmente después de una interrupción abrupta, pueden incluir: náuseas, sudoración, estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, alteraciones sensoriales (por ejemplo, parestesias, tales como sensaciones de choques eléctricos), temblores, ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargia, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones. Siempre que sea posible, se recomienda implementar una reducción gradual de la posología, en vez de interrumpir el tratamiento de forma abrupta [*consulte Dosis y Administración (6.6)*].

8.6 Convulsiones

ZOLOFT no se ha evaluado sistemáticamente en pacientes con trastornos convulsivos. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con antecedentes de convulsiones. El tratamiento con ZOLOFT se debe prescribir con precaución en los pacientes con trastornos convulsivos.

8.7 Glaucoma de Ángulo Cerrado

La dilatación pupilar que ocurre después del consumo de varios medicamentos antidepresivos, incluido ZOLOFT, puede provocar un ataque de ángulo cerrado en un paciente con ángulos anatómicamente estrechos y que no posee iridectomía permeable. Se debe evitar la administración de antidepresivos, incluido ZOLOFT, en pacientes con ángulos anatómicamente estrechos no tratados.

8.8 Hiponatremia

La hiponatremia se puede presentar como resultado del tratamiento con IRSN e ISRS, incluido ZOLOFT. Casos con

valores de sodio sérico inferiores a 110 mmol/L han sido reportados. Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad de concentración, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad que puede provocar caídas. Los signos y síntomas asociados con casos agudos o más severos incluyeron alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte. En diversos casos, al parecer esta hiponatremia aparece como resultado del síndrome de una secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD).

En los pacientes con hiponatremia sintomática, se debe interrumpir el tratamiento con ZOLOFT e instaurar una intervención médica adecuada. Los pacientes de la tercera edad, los pacientes en tratamiento con diuréticos y los pacientes con volumen reducido pueden presentar un riesgo mayor de desarrollar hiponatremia con la administración de ISRS e IRSN [*consulte Uso en Poblaciones Específicas (11.4)*].

8.9 Efectos Falsos Positivos en las Pruebas de Detección de Benzodiazepinas

Se han informado falsos positivos en inmunoensayos para detección de benzodiazepinas en orina en pacientes en tratamiento con ZOLOFT. Este hallazgo se debe a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Pueden esperarse resultados falsos positivos después de varios días luego de la interrupción del tratamiento con ZOLOFT. Las pruebas de confirmación tales como cromatografía de gases/espectrometría de masas, pueden ayudar en la distinción entre ZOLOFT y las benzodiazepinas [*consulte Interacciones Medicamentosas (10.3)*].

8.10 Prolongación del intervalo QTc

Durante la poscomercialización de sertralina, se reportaron casos de prolongación del intervalo QTc y Torsade de Pointes (TdP). La mayoría de los reportes fueron confundidos por otros factores de riesgo. En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con control positivo de estudio trimestral completo cruzado de QTc en 54 sujetos adultos sanos, hubo una relación positiva entre la duración del intervalo QTc ajustado por la frecuencia y la concentración sérica de sertralina. Por lo tanto, ZOLOFT debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo a la prolongación del intervalo QTc [*ver Interacciones medicamentosas (10.1), Farmacología clínica (14.2)*].

8.11 Disfunción sexual

El uso de ISRS, incluido ZOLOFT, puede causar síntomas de disfunción sexual [*consulte Reacciones Adversas (9.1)*]. En pacientes masculinos, el uso de ISRS puede provocar retraso o disfunción eyaculatoria, disminución de la libido y disfunción eréctil. En las pacientes femeninas, el uso de ISRS puede provocar una disminución de la libido y un orgasmo retrasado o ausente.

Es importante que los prescriptores pregunten acerca de la función sexual antes de iniciar ZOLOFT y que pregunten específicamente acerca de los cambios en la función sexual durante el tratamiento, porque es posible que la función sexual no se informe de manera espontánea. Al evaluar los cambios en la función sexual, es importante obtener un historial detallado (incluido el momento en que aparecen los síntomas) porque los síntomas sexuales pueden tener otras causas, incluido el trastorno psiquiátrico subyacente. Discuta las posibles estrategias de manejo para ayudar a los pacientes a tomar decisiones informadas sobre el tratamiento.

9. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen más detenidamente en otras secciones de la información de prescripción:

- Reacciones de hipersensibilidad a la sertralina [*consulte Contraindicaciones (7)*].
- Prolongación del intervalo QTc y arritmias ventriculares cuando se administra con pimozida [*consulte Contraindicaciones (7), Farmacología Clínica (14.2)*].
- Comportamiento e ideación suicida [*consulte Advertencias y Precauciones (8.1)*].
- Síndrome de la serotonina [*consulte Contraindicaciones (7), Advertencias y Precauciones (8.2) e Interacciones Medicamentosas (10.1)*].
- Riesgo mayor de sangrado [*consulte Advertencias y Precauciones (8.3)*].
- Activación de la Manía o Hipomanía [*consulte Advertencias y Precauciones (8.4)*].
- Síndrome de interrupción [*consulte Advertencias y Precauciones (8.5)*].
- Convulsiones [*consulte Advertencias y Precauciones (8.6)*].
- Glaucoma de ángulo cerrado [*consulte Advertencias y Precauciones (8.7)*].
- Hiponatremia [*consulte Advertencias y Precauciones (8.8)*].

- Disfunción sexual [consulte Advertencias y precauciones (8.11)].

9.1 Experiencia de Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diferentes, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con los índices obtenidos en los ensayos clínicos de otro medicamento, y quizá no reflejen los índices observados en la práctica.

Los datos que se describen a continuación provienen de ensayos controlados con placebo, doble ciego y aleatorizados realizados con ZOLOFT (mayormente en dosis de 50 mg a 200 mg por día) en 3066 adultos diagnosticados con TDM, TOC, TP, TEPT, TAS y TDPM. Estos 3066 pacientes expuestos a ZOLOFT durante 8 a 12 semanas representan 568 años-paciente de exposición. La media de edad era de 40 años; 57% eran mujeres y 43% eran hombres.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$ y el doble que con placebo) que presentaron todos los pacientes diagnosticados con TDM, TOC, TP, TEPT, TAS y TDPM tratados con ZOLOFT en todos los ensayos clínicos controlados con placebo combinados, fueron: náuseas, diarrea/heces blandas, temblores, dispepsia, disminución del apetito, hiperhidrosis, incapacidad para eyacular y disminución de la libido (consulte la Tabla 3). Las siguientes son las reacciones adversas más frecuentes que se presentaron en los ensayos con ZOLOFT ($\geq 5\%$ y el doble que con placebo) ordenadas por indicación, y que no se mencionaron anteriormente.

- TDM: somnolencia;
- TOC: insomnio, agitación;
- TP: estreñimiento, agitación;
- TEPT: fatiga;
- TDPM: somnolencia, sequedad bucal, mareos, fatiga y dolor abdominal;
- TAS: insomnio, mareos, fatiga, sequedad bucal, malestar general.

Tabla 3: Reacciones Adversas Frecuentes en los Ensayos Controlados con Placebo Combinados Realizados en Adultos con TDM, TOC, TP, TEPT, TAS y TDPM*

	ZOLOFT (N=3066)	Placebo (N=2293)
Trastornos cardíacos		
Palpitaciones	4%	2%
Trastornos oculares		
Deterioro visual	4%	2%
Trastornos Gastrointestinales		
Náuseas	26%	12%
Diarrea/Heces líquidas	20%	10%
Sequedad bucal	14%	9%
Dispepsia	8%	4%
Estreñimiento	6%	4%
Vómitos	4%	1%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Fatiga	12%	8%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	7%	2%
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	12%	8%
Somnolencia	11%	6%
Temblor	9%	2%
Trastornos Psiquiátricos		
Insomnio	20%	13%
Agitación	8%	5%
Disminución de la libido	6%	2%

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas		
Incapacidad para eyacular ⁽¹⁾	8%	1%
Disfunción eréctil ⁽¹⁾	4%	1%
Trastorno de la eyaculación ⁽¹⁾	3%	0%
Disfunción sexual masculina ⁽¹⁾ [consulte Advertencias y Precauciones (8.11)]	2%	0%
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos		
Hiperhidrosis	7%	3%

⁽¹⁾ El denominador se utilizó solamente en pacientes hombres (n= 1316, ZOLOFT; n= 973, placebo).

* Reacciones adversas que se presentaron con una frecuencia mayor al 2% en los pacientes tratados con ZOLOFT y al menos 2% más en los pacientes tratados con ZOLOFT en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Reacciones Adversas que Llevaron a la Interrupción del Tratamiento en los Ensayos Clínicos Controlados con Placebo

En todos los estudios controlados con placebo realizados con pacientes con TDM, TOC, TP, TEPT, TAS y TDPM, se debió interrumpir el tratamiento con ZOLOFT en 368 (12%) de los 3066 pacientes debido a una reacción adversa, en comparación con 93 (4%) de los 2293 pacientes tratados con placebo. En los estudios controlados con placebo, las siguientes fueron las reacciones adversas frecuentes que llevaron a la interrupción del tratamiento en los pacientes tratados con ZOLOFT:

- TDM, TOC, TP, TEPT, TAS y TDPM: náuseas (3%), diarrea (2%), agitación (2%) e insomnio (2%).
- TDM (>2% y el doble que con placebo): disminución del apetito, mareos, fatiga, dolor de cabeza, somnolencia, temblores y vómitos.
- TOC: somnolencia.
- TP: nerviosismo y somnolencia.

Disfunción Sexual Femenina y Masculina

Aunque los cambios en el deseo sexual, el rendimiento sexual y la satisfacción sexual se presentan con frecuencia como manifestaciones de un trastorno psiquiátrico, también pueden ser consecuencia del tratamiento con ISRS. Sin embargo, es difícil obtener estimaciones confiables sobre la incidencia y severidad de las experiencias adversas que incluyan el deseo sexual, el rendimiento sexual y la satisfacción sexual, en parte porque los pacientes y los proveedores de servicios de salud pueden ser reacios a discutirlos. Por consiguiente, las estimaciones de la incidencia de experiencias y rendimiento sexual adversos que se cita en el inserto, probablemente subestimen su incidencia real.

En la Tabla 4 a continuación se muestra la incidencia de reacciones adversas sexuales informadas en al menos 2% de los pacientes tratados con ZOLOFT y en el doble de los pacientes tratados con placebo, a partir de los ensayos controlados con placebo combinados. En el caso de los hombres y todas las indicaciones, las reacciones adversas más frecuentes (>2% y el doble que con placebo) incluyeron: incapacidad para eyacular, disminución de la libido, disfunción eréctil, trastorno de la eyaculación y disfunción sexual masculina. En el caso de las mujeres, la reacción adversa más frecuente ($\leq 2\%$ y el doble que con placebo) fue la disminución de la libido.

Tabla 4: Reacciones Adversas Sexuales Más Frecuentes ($\leq 2\%$ y el Doble que con Placebo) en Hombres o Mujeres Adultos Diagnosticados con TDM, TOC, TP, TEPT, TAS y TDPM de los Ensayos Controlados Combinados con ZOLOFT

	ZOLOFT	Placebo
Solamente Hombres	(N=1316)	(N=973)
Incapacidad para eyacular	8%	1%
Disminución de la libido	7%	2%
Disfunción eréctil	4%	1%
Trastorno de la eyaculación	3%	0%
Disfunción sexual masculina	2%	0%
Solamente Mujeres	(N=1750)	(N=1320)
Disminución de la libido	4%	2%

Reacciones Adversas en Pacientes Pediátricos

El perfil general de las reacciones adversas en 281 sujetos pediátricos tratados con ZOLOFT en estudios controlados con placebo fue similar, generalmente, al que se observó en los estudios con adultos. Las reacciones adversas que no aparecen en la Tabla 3 (reacciones adversas más frecuentes en adultos) y que se informaron en al menos 2% de los pacientes pediátricos y en una tasa de al menos el doble de la tasa informada con placebo, incluyeron: fiebre, hiperquinesia, incontinencia urinaria, agresividad, epistaxis, púrpura, artralgia, disminución del peso corporal, espasmos musculares y ansiedad.

Otras Reacciones Adversas Observadas Durante la Evaluación Precomercialización de ZOLOFT

Otras reacciones adversas infrecuentes, no descritas en otra parte de la información de prescripción, que se presentaron con una incidencia de <2% en los pacientes tratados con ZOLOFT, fueron:

Trastornos cardíacos: taquicardia.

Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus.

Trastornos endocrinos: hipotiroidismo.

Trastornos oculares: midriasis, visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales: hematoquecia, melena, hemorragia rectal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: edema, trastorno de la marcha, irritabilidad, pirexia.

Trastornos hepatobiliares: aumento de las enzimas hepáticas.

Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxia.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipoglucemia, aumento del apetito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, fasciculaciones musculares, rigidez o espasmos.

Trastornos del sistema nervioso: ataxia, coma, convulsiones, disminución del estado de alerta, hipoestesia, letargia, hiperactividad psicomotora, síncope.

Trastornos psiquiátricos: agresividad, bruxismo, estado de confusión, estado de ánimo eufórico, alucinaciones.

Trastornos renales y urinarios: hematuria.

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas: galactorrea, priapismo, hemorragia vaginal.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: broncoespasmo, epistaxis, bostezo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia; sudoración fría; dermatitis; dermatitis bullosa; prurito; púrpura; erupción eritematosa, folicular o maculopapular; urticaria.

Trastornos vasculares: hemorragia, hipertensión, vasodilatación.

9.2 Experiencia Post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante la administración posaprobación de ZOLOFT. Debido a que estas reacciones son informadas de manera voluntaria por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible calcular de manera confiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos de sangrado o de la coagulación: mayores tiempos de coagulación (función plaquetaria alterada).

Trastornos cardíacos: bloqueo auriculoventricular (AV), bradicardia, arritmias atriales, prolongación del intervalo QTc, taquicardia ventricular (incluido Torsade de pointes) [ver *Farmacología Clínica (14.2)*].

Trastornos endocrinos: ginecomastia, hiperprolactinemia, irregularidades menstruales, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIHAD).

Trastornos oculares: ceguera, neuritis óptica, cataratas.

Trastornos hepatobiliares: eventos severos del hígado (incluida hepatitis, ictericia, insuficiencia hepática con algunos resultados mortales), pancreatitis.

Trastornos hematológico y linfático: agranulocitosis, anemia aplásica y pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia, síndrome similar al lupus, enfermedad sérica.

Trastornos del sistema inmunitario: angioedema.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: hiponatremia, hiperglucemia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: rabdomiólisis, trismo.

Trastornos del sistema nervioso: síndrome de la serotonina, síntomas extrapiramidales (incluida acatisia y distonía), crisis oculógira.

Trastornos psiquiátricos: psicosis, enuresis, paroniria.

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal aguda.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: hipertensión pulmonar.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: reacción de fotosensibilidad cutánea y otras reacciones cutáneas severas, las que tienen el potencial de ser mortales, tales como Síndrome Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (NET).

Trastornos vasculares: espasmos cerebrovasculares (incluidos los síndromes de vasoconstricción cerebral reversible y de Call-Fleming), vasculitis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de farmacovigilancia. Puede informar al correo PER.AERreporting@pfizer.com, llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117 y/o escribir a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas al correo electrónico farmacovigilancia@digemid.minsa.gob.pe a través del formato correspondiente.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

10.1 Interacciones Medicamentosas de Importancia Clínica

En la Tabla 5 se incluyen las interacciones medicamentosas de importancia clínica con ZOLOFT [consulte *Farmacología Clínica (14.3)*].

Tabla 5. Interacciones Medicamentosas de Importancia Clínica con ZOLOFT

Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO)	
<i>Efecto clínico:</i>	La administración concomitante de ISRS, incluido ZOLOFT, e IMAO aumenta el riesgo de sufrir el síndrome de la serotonina.
<i>Intervención:</i>	ZOLOFT se contraindica en pacientes en tratamiento con IMAO, incluidos IMAO tales como linezolid o azul de metileno por vía intravenosa [consulte <i>Dosis y Administración (6.5), Contraindicaciones (7), Advertencias y Precauciones (8.2)</i>].
<i>Ejemplos:</i>	selegilina, tranilcipromina, isocarboxazida, fenelzina, linezolid, azul de metileno
Pimozida	
<i>Efecto clínico:</i>	Aumento en las concentraciones plasmáticas de pimozida, un medicamento con índice terapéutico estrecho; puede aumentar el riesgo de sufrir prolongación del intervalo QTc y arritmias ventriculares.
<i>Intervención:</i>	Se contraindica la administración concomitante de pimozida y ZOLOFT [consulte <i>Contraindicaciones (7)</i>].
Otros Medicamentos Serotoninérgicos	
<i>Efecto clínico:</i>	La administración concomitante de medicamentos serotoninérgicos con ZOLOFT aumenta el riesgo de sufrir el síndrome de la serotonina.
<i>Intervención:</i>	Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas del síndrome de la serotonina, especialmente durante el inicio del tratamiento y cuando se aumente la posología. Si se presenta el síndrome de la serotonina, se debe considerar la interrupción del tratamiento con ZOLOFT y/o los medicamentos serotoninérgicos concomitantes [consulte <i>Advertencias y Precauciones (8.2)</i>].
<i>Ejemplos:</i>	otros ISRS, IRSN, triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona, Hierba de San Juan
Medicamentos que Interfieren con la Hemostasis (Agentes Antiplaquetarios y Anticoagulantes)	
<i>Efecto clínico:</i>	La administración concurrente de un agente antiplaquetario o anticoagulante con ZOLOFT puede potenciar el riesgo de sangrado.
<i>Intervención:</i>	Se debe informar a los pacientes sobre el riesgo aumentado de sufrir sangrado relacionado con la administración concomitante de ZOLOFT y agentes antiplaquetarios y anticoagulantes. En el caso de los pacientes en tratamiento con warfarina, se debe monitorear cuidadosamente la Relación Normalizada Internacional [consulte <i>Advertencias y Precauciones (8.3)</i>].
<i>Ejemplos:</i>	aspirina, clopidogrel, heparina, warfarina
Medicamentos Altamente Unidos a las Proteínas Plasmáticas	
<i>Efecto clínico:</i>	ZOLOFT se encuentra altamente unido a las proteínas plasmáticas. La administración concomitante de ZOLOFT con otro medicamento que esté altamente unido a las proteínas plasmáticas puede aumentar las concentraciones libres de ZOLOFT u otros

	medicamentos altamente unidos en plasma [<i>consulte Farmacología Clínica (14.3)</i>].
<i>Intervención:</i>	Se debe monitorear en busca de reacciones adversas y reducir la posología de ZOLOFT u otros medicamentos unidos a proteínas, según se justifique.
<i>Ejemplos:</i>	warfarina
Medicamentos Metabolizados mediante CYP2D6	
<i>Efecto clínico:</i>	ZOLOFT es un inhibidor del CYP2D6 [<i>consulte Farmacología Clínica (14.3)</i>]. La administración concomitante de ZOLOFT con un sustrato del CYP2D6 puede aumentar la exposición del sustrato del CYP2D6.
<i>Intervención:</i>	Disminuir la posología de un sustrato del CYP2D6, si se necesita junto con la administración concomitante con ZOLOFT. Por el contrario, puede que se necesite aumentar la posología de un sustrato del CYP2D6 si se interrumpe la administración de ZOLOFT.
<i>Ejemplos:</i>	propafenona, flecainida, atomoxetina, desipramina, dextrometorfano, metoprolol, nebivolol, perfenazina, tioridazina, tolterodina, venlafaxina
Fenitoína	
<i>Efecto clínico:</i>	Fenitoína es un medicamento con un índice terapéutico estrecho. ZOLOFT puede aumentar las concentraciones de fenitoína.
<i>Intervención:</i>	Se deben monitorear los niveles de fenitoína al iniciar un tratamiento con ZOLOFT o al titularlo. Reducir la posología de fenitoína si es necesario.
<i>Ejemplos:</i>	fenitoína, fosfenitoína
Fármacos que prolongan el intervalo QTc	
<i>Efecto clínico:</i>	El riesgo de prolongación QTc y/o arritmias ventriculares (por ejemplo, TdP) aumenta con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc [<i>ver Advertencias y Precauciones (8.10), Farmacología Clínica (14.2)</i>].
<i>Intervención:</i>	El uso de pimozida está contraindicado junto con sertralina. Evite el uso concomitante de medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc.
<i>Ejemplos:</i>	Antipsicóticos específicos (por ejemplo, ziprasidona, iloperidona, clorpromazina, mesoridazina, droperidol); antibióticos específicos (por ejemplo, eritromicina, gatifloxacina, moxifloxacina, esparfloxacina); medicamentos antiarrítmicos de clase 1A (por ejemplo, quinidina, procainamida); antiarrítmicos de clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol); y otros (por ejemplo, pentamidina, acetato de levometadil, metadona, halofantrina, mefloquina, mesilato de dolasetrón, probucol o tacrolimus).

10.2 Medicamentos Sin Interacciones de Importancia Clínica con ZOLOFT

Con base en los estudios farmacocinéticos, no es necesario ajustar la posología de ZOLOFT cuando se administra en combinación con cimetidina. Adicionalmente, no es necesario ajustar la dosis cuando ZOLOFT se administra en forma concomitante con diazepam, litio, atenolol, tolbutamida, digoxina y medicamentos metabolizados mediante CYP3A4 [*consulte Farmacología Clínica (14.3)*].

10.3 Falsos Positivos en las Pruebas de Detección de Benzodiazepinas

Se han informado falsos positivos en inmunoensayos para detección de benzodiazepinas en orina en pacientes en tratamiento con ZOLOFT. Este hallazgo se debe a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Pueden esperarse resultados falsos positivos después de varios días luego de la interrupción del tratamiento con ZOLOFT. Las pruebas de confirmación, como cromatografía de gases/espectrometría de masas, diferenciarán a la sertralina de las benzodiazepinas.

11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo

Resumen de Riesgos

En general, los estudios epidemiológicos publicados disponibles sobre mujeres embarazadas expuestas a sertralina durante el primer trimestre, no señalan diferencias en el riesgo de defectos mayores de nacimiento en comparación con la tasa de antecedentes de defectos mayores de nacimiento en poblaciones comparativas. En algunos estudios se han informado aumentos de defectos mayores de nacimiento específicos, sin embargo, estos resultados de estudio no son concluyentes [*consulte Datos*]. Existen consideraciones clínicas con respecto a los neonatos expuestos a ISRS e IRSN, incluido ZOLOFT, durante el tercer trimestre del embarazo [*consulte Consideraciones Clínicas*].

Si bien no se observó teratogenicidad en los estudios de reproducción en animales, sí se observó osificación fetal tardía cuando se administró sertralina durante el período de organogénesis en dosis menores a la dosis máxima recomendada para humanos (DMRH) en ratas y en dosis equivalentes a 3,1 veces la DMRH en conejos con base en mg/m² en adolescentes. Cuando sertralina se administró a ratas hembra durante el último tercio de la gestación, se observó un aumento en la cantidad de crías nacidas muertas y en la cantidad de muerte de crías durante los primeros cuatro días después del nacimiento, con la DMRH [*consulte Datos*].

Se desconoce el riesgo de fondo de presentar defectos de nacimiento mayores y abortos espontáneos en la población señalada. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de presentar defectos de nacimiento importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de un 2% a 4% y de un 15% a 20%, respectivamente. Se debe informar a las mujeres embarazadas acerca de los posibles riesgos en el feto con la administración de ZOLOFT.

Consideraciones Clínicas

Riesgo Maternal y/o Embriofetal Asociado a la Enfermedad

Un estudio longitudinal prospectivo realizó un seguimiento a 201 mujeres embarazadas con antecedentes de depresión grave que eran eutímicas y tomaban antidepresivos al comienzo del embarazo. Las mujeres que interrumpieron el tratamiento con antidepresivos durante el embarazo tenían mayores posibilidades de presentar una recaída de depresión grave que las mujeres que continuaron el tratamiento con antidepresivos. Considere los riesgos de depresión no tratada en el momento de interrumpir o modificar el tratamiento con medicamentos antidepresivos durante el embarazo y después del parto.

Reacciones adversas del feto/neonato

La exposición a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y a inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), incluido ZOLOFT en las últimas etapas del embarazo puede provocar un aumento en el riesgo de complicaciones neonatales con necesidad de hospitalización prolongada, soporte respiratorio y alimentación por tubo, y/o hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPN).

En el tratamiento de una mujer embarazada con ZOLOFT durante el tercer trimestre, considere cuidadosamente tanto los potenciales riesgos como los beneficios del tratamiento. Monitoree a los neonatos expuestos a ZOLOFT durante el tercer trimestre de embarazo para detectar HPPN y síndrome de discontinuación del tratamiento [*Consulte Datos*].

Datos

Datos en Humanos

Exposición durante el Tercer Trimestre

Los neonatos expuestos a ZOLOFT y a otros ISRS o IRSN al final del tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requerían hospitalización prolongada, soporte respiratorio y alimentación por sonda. Estos hallazgos se basan en los informes post-comercialización. Estas complicaciones pueden aparecer inmediatamente después del parto. Los hallazgos clínicos reportados han incluido distrés respiratorio, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura, dificultad para la alimentación, vómitos, hipoglicemia, hipotonía, hipertonía, hiperreflexia, temblor, agitación, irritabilidad y llanto constante. Estas características concuerdan con un efecto tóxico directo de los ISRSs e IRSNs o, posiblemente, un síndrome de discontinuación del medicamento. En algunos casos, el cuadro clínico era coherente con el síndrome de la serotonina [*Consulte Advertencias y Precauciones (8.2)*].

La exposición durante la última etapa del embarazo a ISRS puede tener un mayor riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPN). La HPPN se produce entre 1 a 2 de cada 1000 nacimientos con vida en la población general y se asocia con una considerable morbilidad y mortalidad neonatal. En un estudio de casos y controles retrospectivo con participación de 377 mujeres cuyos bebés nacieron con HPPN y 836 mujeres cuyos bebés nacieron sanos, el riesgo de presentar HPPN fue aproximadamente seis veces más alto en bebés expuestos a ISRS después de la semana 20 de gestación, en comparación con los bebés que no habían sido expuestos a antidepresivos durante el embarazo. Un estudio de 831.324 infantes nacidos en Suecia entre 1997 y 2005 determinó una proporción de riesgo de HPPN de 2,4 (IC del 95%; 1,2 a 4,3) asociada a la administración materna de ISRS informada por la paciente “a principios del embarazo” y una proporción de riesgo de HPPN de 3,6 (IC del 95%; 1,2 a 8,3) asociada a una combinación de administración materna de ISRS informada por la paciente “a principios del

embarazo” y una prescripción de ISRS prenatal “en la etapa final del embarazo”.

Exposición durante el Primer Trimestre

La importancia de la evidencia de los estudios epidemiológicos de mujeres embarazadas expuestas a sertralina durante el primer trimestre no señala diferencias en el riesgo de defectos de nacimiento mayores, en comparación con la tasa de antecedentes para defectos de nacimiento mayores en mujeres embarazadas que no se expusieron a sertralina. Un metaanálisis de estudios no señala aumentos en el riesgo de malformaciones totales (resumen de cociente de posibilidades = 1,01; IC del 95% = 0,88 a 1,17) ni malformaciones cardíacas (resumen de cociente de posibilidades = 0,93; IC del 95% = 0,70 a 1,23) en la descendencia de mujeres con exposición a sertralina durante el primer trimestre. Se observó un aumento en el riesgo de defectos cardíacos congénitos, específicamente defectos septales (el tipo de defecto cardíaco congénito más común) en algunas publicaciones de estudios epidemiológicos sobre exposición a sertralina durante el primer trimestre; sin embargo, la mayoría de estos estudios estaban limitados por el uso de poblaciones de comparación que no permitían el control de factores de confusión como la depresión subyacente y las afecciones y comportamientos asociados, los que pueden ser factores relacionados con el aumento del riesgo de estas malformaciones.

Datos sobre Animales

Se han realizado estudios de reproducción en ratas y conejos con dosis de hasta 80 mg/kg/día y 40 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis corresponden a aproximadamente 3,1 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 200 mg/día en una base de mg/m² en adolescentes. No hubo evidencia de teratogenicidad en ningún nivel de dosis. Cuando se les administró sertralina a ratas y conejas embarazadas durante el período de organogénesis, se observó un retraso en la osificación en los fetos en dosis de 10 mg/kg (0,4 veces la DMRH en una base de mg/m²) en ratas y de 40 mg/kg (3,1 veces la DMRH en una base de mg/m²) en conejos. Cuando las ratas hembra recibieron sertralina durante el último tercio de gestación y durante la lactancia, hubo un incremento en las crías nacidas muertas y muertes de crías durante los primeros 4 días después del nacimiento. Los pesos de las crías también disminuyeron durante los primeros cuatro días luego del nacimiento. Estos efectos se presentaron en una dosis de 20 mg/kg (0,8 veces la DMRH en una base de mg/m²). La dosis sin efecto para la mortalidad de las crías de las ratas fue de 10 mg/kg/día (0,4 veces la DMRH en una base de mg/m²). La disminución en la supervivencia de crías fue causada por una exposición *in utero* a la sertralina. No se conoce la importancia clínica de estos efectos.

11.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

Los datos disponibles de la bibliografía publicada demuestran niveles bajos de sertralina y sus metabolitos en la leche humana [*Consulte Datos*]. No existen datos sobre los efectos de sertralina en la producción de leche. Se deben considerar los beneficios del amamantamiento para la salud y el desarrollo, junto con la necesidad clínica de la administración de ZOLOFT en la madre y cualquier posible efecto adverso en el lactante amamantado debido al medicamento o a cualquier afección materna subyacente.

Datos

En una publicación de análisis combinado de 53 pares de madres-lactantes, los lactantes alimentados exclusivamente con leche humana tuvieron un promedio de 2% (rango de 0% a 15%) de los niveles séricos de sertralina determinados en sus madres. No se observaron reacciones adversas en estos lactantes.

11.3 Administración Pediátrica

La seguridad y eficacia de ZOLOFT ha sido establecida en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) en pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad [*Consulte Reacciones Adversas (9.1), Farmacología Clínica (14.3)*]. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con TOC menores de 6 años. No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos para indicaciones diferentes al TOC. Se realizaron dos ensayos controlados con placebo en pacientes pediátricos con trastorno depresivo mayor (TDM), pero los datos fueron insuficientes para respaldar una indicación de administración en pacientes pediátricos.

Monitoreo de Pacientes Pediátricos tratados con ZOLOFT

Monitoree todos los pacientes en tratamiento con antidepresivos para detectar empeoramiento clínico, ideaciones suicidas y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los meses iniciales de tratamiento o cuando se aumente o disminuya la dosis [*Consulte Recuadro de Advertencia, Advertencias y Precauciones (8.1)*]. Se ha observado una disminución en el apetito y pérdida de peso asociado con la administración de ISRS. Monitoree el peso y crecimiento en pacientes pediátricos tratados con un ISRS como ZOLOFT.

Pérdida de Peso en Estudios de Pacientes Pediátricos con TDM

En un análisis conjunto de dos estudios clínicos en pacientes ambulatorios con dosis flexibles (50 mg a 200 mg), controlados con placebo, doble ciego, de 10 semanas, para el TDM (n=373), hubo una diferencia de aproximadamente 1 kg en la modificación del peso entre ZOLOFT y el placebo, para niños (6 a 11 años) y adolescentes (12 a 17 años), en ambos casos, lo que representa una ligera pérdida de peso en el grupo con ZOLOFT, comparado con un ligero aumento en el grupo con placebo. En los niños, aproximadamente 7% de los pacientes tratados con ZOLOFT tuvo una pérdida de peso mayor que 7% del peso corporal comparado con el 0% de los pacientes tratados con placebo; en los adolescentes, aproximadamente 2% de los pacientes tratados con ZOLOFT tuvo una pérdida de peso >7% del peso corporal comparado con aproximadamente 1% de los pacientes tratados con placebo.

Un subgrupo de pacientes que completó el ensayo controlado aleatorizado en pacientes con TDM (ZOLOFT n=99, placebo n=122) continuó un estudio de extensión, abierto y de dosis flexible de 24 semanas. Los sujetos que completaron el tratamiento con ZOLOFT de 34 semanas (10 semanas en un estudio controlado con placebo más 24 semanas en un estudio abierto, n = 68) tuvieron un aumento de peso similar al esperado utilizando datos de pares ajustados por edad. Sin embargo, no hay estudios que evalúen directamente los efectos de ZOLOFT a largo plazo en el crecimiento, desarrollo y maduración de pacientes pediátricos.

Datos en Animales Jóvenes

Un estudio realizado en ratas jóvenes en dosis clínicamente relevantes mostró un retraso en la maduración sexual, pero no hubo efectos en la fertilidad de machos ni hembras.

En este estudio en el que se trató a las ratas jóvenes con dosis orales de sertralina de 0, 10, 40 u 80 mg/kg/día desde el día 21 al 56 después del nacimiento, se observó un retraso en la maduración sexual en machos tratados con 80 mg/kg/día y en hembras tratadas con dosis ≤ 10 mg/kg/día. No hubo efecto en las variables reproductivas en machos y hembras ni en el desarrollo neuroconductual hasta la dosis más alta evaluada (80 mg/kg/día), salvo una disminución en la respuesta de sobresalto auditivo en hembras con 40 mg/kg/día y 80 mg/kg/día al final del tratamiento, pero no al final del período sin medicamento. La dosis más alta de 80 mg/kg/día produjo niveles plasmáticos (ABC) de sertralina 5 veces la cantidad observada en pacientes pediátricos (6 a 17 años de edad) con la dosis máxima recomendada de sertralina (200 mg/día).

11.4 Administración Geriátrica

De la cantidad total de pacientes en estudios clínicos de ZOLOFT en pacientes con TDM, TOC, TP (trastorno de pánico), TEPT (trastorno de estrés postraumático), TAS (trastorno de ansiedad social) y TDPM (trastorno disfórico premenstrual), 797 (17%) tenían ≤ 65 años de edad, mientras que 197 (4%) tenía ≤ 75 años de edad.

No se observaron diferencias globales respecto de la seguridad ni la efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes; además, otras experiencias clínicas informadas no identificaron diferencias en las respuestas entre las personas de tercera edad y los pacientes jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente de la tercera edad debe ser cuidadosa, normalmente comenzando por el extremo más bajo del rango de dosis y de esa manera reflejar la mayor frecuencia de la disminución de la función hepática, renal o cardíaca, así como de enfermedad concomitante u otro tratamiento con medicamentos.

En 354 sujetos geriátricos tratados con ZOLOFT en ensayos de TDM controlados con placebo, el perfil global de reacciones adversas fue en general similar al que aparece en la Tabla 3 [*Consulte Reacciones Adversas (9.1)*], excepto en los casos de tinnitus y artralgia con una incidencia de al menos 2% y en una tasa mayor que el placebo en pacientes geriátricos.

Los ISRS e IRSN, incluido ZOLOFT, se han asociado con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes de la tercera edad, quienes pueden presentar mayor riesgo de esta reacción adversa [*Consulte Advertencias y Precauciones (8.8)*].

11.5 Insuficiencia hepática

La posología recomendada en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntaje Child-Pugh de 5 o 6) es la mitad de la posología recomendada debido al aumento de la exposición en esta población de pacientes. No se recomienda la administración de ZOLOFT en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntaje Child-Pugh de 7 a 10) o severa (puntaje Child-Pugh de 10 a 15), ya que ZOLOFT se metaboliza de manera extensa y no se han estudiado los efectos de ZOLOFT en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa [*Consulte Dosis y Administración*].

(6.4), *Farmacología Clínica (14.3)*].

11.6 Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a severa. La insuficiencia renal parece no ser afectado por la exposición a sertralina [*Consulte Farmacología Clínica (14.3)*].

12. DEPENDENCIA Y ABUSO DEL MEDICAMENTO

12.1 Sustancia Controlada

ZOLOFT contiene sertralina, que no es una sustancia controlada.

12.2 Abuso

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo sobre la propensión al abuso comparativo entre ZOLOFT, alprazolam y d-anfetamina en humanos, ZOLOFT no produjo los efectos subjetivos positivos indicativos de abuso potencial, tales como euforia o afición por el medicamento que se observaron con los otros dos medicamentos.

13. SOBREDOSIS

Experiencia en Humanos

Los signos y síntomas más comunes asociados con la sobredosis de ZOLOFT no mortal fueron somnolencia, vómitos, taquicardia, náuseas, vértigo, agitación y temblor. No se han reportado casos fatales de sobredosis con sertralina en seres humanos.

Otros eventos adversos importantes informados con la sobredosis de ZOLOFT (medicamentos solos o múltiples) incluyen bradicardia, bloqueo de rama, coma, convulsiones, delirio, alucinaciones, hipertensión, hipotensión, reacción maníaca, pancreatitis, prolongación del intervalo QT, Torsade de Pointes, síndrome de la serotonina, estupor y síncope [*ver Farmacología Clínica (14.2)*].

Manejo Terapéutico de la Sobredosis

No se conocen antídotos específicos para ZOLOFT. Para obtener información actualizada, contáctese con el Centro Toxicológico de su país.

14. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

14.1 Mecanismo de Acción

La sertralina potencia la actividad serotoninérgica en el sistema nervioso central mediante la inhibición de la recaptación neuronal de serotonina (5-HT).

14.2 Farmacodinámica

Estudios en dosis clínicamente relevantes han demostrado que la sertralina bloquea la captación de serotonina dentro de las plaquetas humanas. Estudios *in vitro* en animales señalan también que la sertralina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación neuronal de serotonina y que tiene solamente efectos muy débiles sobre la recaptación neuronal de dopamina y norepinefrina. Estudios *in vitro* han demostrado que la sertralina no tiene una afinidad importante por receptores adrenérgicos (α_1 , α_2 , β), colinérgicos, GABA, dopaminérgicos, histamingérgicos, serotoninérgicos (5HT1A, 5HT1B, 5HT2) o de benzodiazepina. Se descubrió que la administración crónica de sertralina en animales regula hacia abajo los receptores de norepinefrina del cerebro. La sertralina no inhibe la monoamino oxidasa.

Alcohol

En sujetos sanos, ZOLOFT no potenció los efectos psicomotores y cognitivos agudos del alcohol.

Electrofisiología Cardíaca

El efecto de la sertralina en el intervalo QTc se evaluó en un estudio cruzado aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y positivo de tres periodos completos en 54 sujetos adultos sanos. Al duplicar la dosis máxima diaria recomendada (~ 3 veces la exposición en estado estacionario para sertralina y N-desmetilsertralina), la máxima media de $\Delta\Delta$ QTc fue de 10 ms con el límite superior del intervalo de confianza del 90% bilateral de 12 ms. La duración del intervalo QTc también se correlacionó positivamente con las concentraciones séricas de las

concentraciones de sertralina y N-desmetilsertralina. Sin embargo, estos análisis basados en la concentración indicaron un efecto menor en QTc en la concentración máxima observada que en el análisis primario [ver *Advertencias y Precauciones (8)*, *Reacciones Adversas (9)*, *Interacciones Medicamentosas (10)*, *Sobredosis (13)*].

14.3 Farmacocinética

Absorción

Luego de una dosis oral diaria de ZOLOFT en el rango de 50 mg a 200 mg durante 14 días, las concentraciones plasmáticas máximas promedio ($C_{m\acute{a}x}$) de sertralina se presentaron entre 4,5 y 8,4 horas después de la dosis. La vida media de eliminación terminal promedio de sertralina plasmática es de aproximadamente 26 horas. Coherente con la vida media de eliminación terminal, hubo una acumulación de aproximadamente dos veces hasta las concentraciones en estado de equilibrio, las cuales se alcanzan luego de una semana de dosificación de una vez al día. La farmacocinética lineal proporcional a la dosis se demostró en un estudio de dosis única en el cual la $C_{m\acute{a}x}$ y el área bajo la curva tiempo de concentración plasmática (ABC) de sertralina fueron proporcionales a la dosis en el rango de 50 mg a 200 mg. La biodisponibilidad de dosis única de ZOLOFT tabletas es aproximadamente la misma que una dosis equivalente de ZOLOFT solución oral. La administración con comida causa un pequeño incremento en $C_{m\acute{a}x}$ y ABC.

Metabolismo

La sertralina sufre un extenso metabolismo de primer paso. La vía inicial principal de metabolismo para la sertralina es la N-demetilación. La N-desmetilsertralina tiene una vida media de eliminación terminal plasmática de 62 a 104 horas. Tanto las pruebas farmacológicas *in vivo* y bioquímicas *in vitro* han demostrado que la N-desmetilsertralina es sustancialmente menos activa que la sertralina. Tanto la sertralina como la N-desmetilsertralina sufren desaminación oxidativa y posterior reducción, hidroxilación, y conjugación con glucurónido. En un estudio con sertralina radiomarcada en dos sujetos varones sanos, la sertralina representó menos del 5% de la radioactividad plasmática. A los 9 días, se recuperó en la orina aproximadamente un 40%-45% de la radioactividad administrada. La sertralina sin modificación no se detectó en la orina. Durante el mismo período, se encontró en las heces aproximadamente un 40%-45% de la radioactividad administrada, incluido un 12-14% de sertralina sin modificación.

La desmetilsertralina exhibe incrementos dependientes de la dosis relacionados con el tiempo en ABC (0 a 24 horas), $C_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{i}n}$, con un incremento aproximado de 5 a 9 veces en estos parámetros farmacocinéticos entre el día 1 y el día 14.

Unión a Proteínas

Los estudios *in vitro* de unión a proteínas realizados con sertralina-H3 radiomarcada mostraron que la sertralina se une en alto porcentaje a las proteínas séricas (98%) en el rango de 20 ng/mL a 500 ng/mL. Sin embargo, en concentraciones de hasta 300 ng/mL y 200 ng/mL, respectivamente, la sertralina y la N-desmetilsertralina no modificaron la unión a proteínas plasmáticas de otros dos medicamentos con alta unión a proteínas como warfarina y propranolol.

Estudios en Poblaciones Específicas

Pacientes Pediátricos

La farmacocinética de sertralina se evaluó en un grupo de 61 pacientes pediátricos (29 de 6 a 12 años de edad; 32 de 13 a 17 años de edad) tanto varones (N = 28) como mujeres (N = 33). En relación con los adultos, ambos grupos de 6 a 12 años de edad y de 13 a 17 años de edad exhibieron valores de ABC (0 a 24 horas) y $C_{m\acute{a}x}$ aproximadamente un 22% más bajos cuando se ajustó la concentración plasmática para el peso. La vida media fue similar a la de los adultos y no se observaron diferencias asociadas con el sexo [*Consulte Dosis y Administración (6.1)*, *Uso en Poblaciones Específicas (11.3)*].

Pacientes de la Tercera Edad

La depuración plasmática de sertralina en un grupo de 16 (8 varones y 8 mujeres) pacientes de la tercera edad tratados con una dosis de 100 mg/día de ZOLOFT durante 14 días fue aproximadamente un 40% menor en comparación con el grupo de personas más jóvenes (25 a 32 años de edad) a los que se estudió de forma similar. Por lo tanto, se alcanzó el estado de equilibrio luego de 2 a 3 semanas en pacientes mayores. El mismo estudio mostró una disminución en la depuración de la desmetilsertralina en varones mayores, pero no en mujeres mayores [*Consulte Uso en Poblaciones Específicas (11.4)*].

Insuficiencia Hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada crónica (N = 10: 8 pacientes con puntajes Child-Pugh de 5 a 6 y 2 pacientes con puntajes Child-Pugh de 7 a 8) que recibieron 50 mg de ZOLOFT por día, durante 21 días, la depuración de sertralina se redujo, lo que dio como resultado una exposición aproximadamente 3 veces mayor comparada con voluntarios emparejados por edad con función hepática normal (N = 10). La exposición a la desmetilsertralina fue aproximadamente 2 veces mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve, en comparación con los voluntarios emparejados por edad con función hepática normal. No hubo diferencias importantes en la unión a proteínas plasmáticas observadas entre los dos grupos. No se han estudiado los efectos de ZOLOFT en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa [*Consulte Dosis y Administración (6.4), Uso en Poblaciones Específicas (11.5)*].

Insuficiencia Renal

La sertralina se metaboliza de manera extensa y la excreción del medicamento sin modificación en la orina es una vía menor de eliminación. En voluntarios con insuficiencia renal (N=10 cada grupo) leve a moderada (CLcr = 30 mL/min-60 mL/min), moderada a severa (CLcr=10 mL/min-29 mL/min) o severa (recibiendo hemodiálisis), la farmacocinética y unión a proteínas de 200 mg de sertralina por día, mantenida durante 21 días, no se vieron alteradas en comparación con voluntarios de edad equivalente (N=12) sin disfunción renal. De esta forma, la insuficiencia renal parece no afectar la farmacocinética de la dosis múltiple de sertralina [*Consulte Uso en Poblaciones Específicas (11.6)*].

Estudios de Interacción Medicamentosa

Pimozida

En un estudio controlado de dosis única (2 mg) de pimozida, 200 mg de ZOLOFT (una vez al día) administrado de forma simultánea en estado de equilibrio se asoció con un aumento medio en el ABC y C_{máx} de pimozida de aproximadamente un 40%, pero no se asoció con ningún cambio en ECG. La dosis máxima recomendada de pimozida (10 mg) no se ha evaluado en combinación con ZOLOFT. Se desconoce el efecto en el intervalo QTc y en los parámetros de PK en dosis de pimozida mayores que 2 mg [*consulte Interacciones Medicamentosas (10.1)*].

Medicamentos Metabolizados mediante CYP2D6

Muchos medicamentos antidepresivos (por ejemplo, ISRS como ZOLOFT, y la mayoría de los medicamentos antidepresivos tricíclicos) inhiben la actividad bioquímica de isoenzima metabolizadora de medicamentos CYP2D6 (debrisoquina hidroxilasa) y, por lo tanto, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos administrados de forma simultánea que son metabolizados por CYP2D6. Los medicamentos cuya interacción potencial es de mayor preocupación son los metabolizados principalmente por la CYP2D6 y los que tienen un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, los medicamentos antidepresivos tricíclicos y los antiarrítmicos Tipo 1C propafenona y flecainida). El grado en el cual esta interacción es un problema clínico de importancia depende del grado de inhibición de la CYP2D6 por el antidepresivo y el índice terapéutico del medicamento administrado de forma simultánea. Existe variabilidad entre los medicamentos efectivos para el tratamiento del TDM en el grado de inhibición clínicamente importante de la 2D6, y, de hecho, ZOLOFT en dosis bajas tiene un efecto inhibitorio menos importante sobre la 2D6 que algunos otros en esta clase. Sin embargo, incluso ZOLOFT tiene el potencial para la inhibición clínicamente importante de 2D6 [*Consulte Interacciones Medicamentosas (10.1)*].

Fenitoína

Los datos de ensayos clínicos señalan que ZOLOFT puede aumentar las concentraciones de fenitoína [*Consulte Interacciones Medicamentosas (10.1)*].

Cimetidina

En un estudio que evalúa la disposición de ZOLOFT (100 mg) en el segundo de los 8 días de administración de cimetidina (800 mg diarios), hubo incrementos en el ABC promedio de ZOLOFT (50%), C_{máx} (24%) y vida media (26%), en comparación con el grupo con placebo [*Consulte Interacciones Medicamentosas (10.2)*].

Diazepam

En un estudio que compara la disposición de diazepam administrado por vía intravenosa antes y después de los 21 días de tratamiento con ZOLOFT (dosis de escalonamiento de 50 mg/día a 200 mg/día) o placebo, hubo una disminución del 32% relativa al período inicial en depuración de diazepam para el grupo con ZOLOFT, en comparación con una disminución del 19% relativa al período inicial para el grupo con placebo (p < 0,03). Hubo un incremento del 23% en el T_{máx} para desmetildiazepam en el grupo con ZOLOFT, en comparación con una disminución del 20% en el grupo con placebo (p < 0,03) [*Consulte Interacciones Medicamentosas (10.2)*].

Litio

En un estudio clínico controlado con placebo en voluntarios normales, la administración de dos dosis de ZOLOFT no modificó significativamente los niveles de litio en el estado de equilibrio ni la depuración renal de litio [*Consulte Interacciones Medicamentosas (10.2)*].

Tolbutamida

En un ensayo controlado con placebo en voluntarios normales, la administración de ZOLOFT durante 22 días (incluidos 200 mg/día en los últimos 13 días) produjo una disminución estadísticamente importante del 16% a partir del período inicial en la depuración de tolbutamida después de una dosis por vía intravenosa de 1000 mg. La administración de ZOLOFT no modificó notablemente la unión a proteínas plasmáticas ni el volumen aparente de distribución de tolbutamida, lo que indica que la disminución en la depuración se debió a un cambio en el metabolismo del medicamento [*Consulte Interacciones Medicamentosas (10.2)*].

Atenolol

Cuando se administró ZOLOFT (100 mg) a 10 sujetos varones sanos no hubo efecto sobre la capacidad de bloqueo de betaadrenérgico del atenolol [*Consulte Interacciones Medicamentosas (10.2)*].

Digoxina

En un ensayo controlado con placebo en voluntarios normales, la administración de ZOLOFT durante 17 días (incluidos 200 mg/día en los últimos 10 días) no modificó los niveles séricos de digoxina ni la depuración renal de digoxina [*Consulte Interacciones Medicamentosas (10.2)*].

Medicamentos Metabolizados por CYP3A4

En tres estudios de interacción *in vivo*, ZOLOFT se administró de forma simultánea con sustratos de CYP3A4, terfenadina, carbamazepina o cisaprida en condiciones de estado de equilibrio. Los resultados de estos estudios indicaron que ZOLOFT no aumentó las concentraciones plasmáticas de terfenadina, carbamazepina ni de cisaprida. Estos datos indican que el grado de inhibición de la actividad de CYP3A4 por parte de ZOLOFT probablemente no sea de importancia clínica. Los resultados del estudio de interacción con cisaprida indican que ZOLOFT 200 mg (diarios) induce el metabolismo de cisaprida (ABC y $C_{\text{máx}}$ de cisaprida se redujeron en aproximadamente un 35%) [*Consulte Interacciones Medicamentosas (10.2)*].

Inducción de la Enzima Microsomal

Los estudios preclínicos han mostrado que ZOLOFT induce las enzimas microsomales hepáticas. En estudios clínicos, ZOLOFT mostró ser inductor de las enzimas hepáticas de forma mínima, determinado por una disminución pequeña (5%), pero estadísticamente significativa en la vida media de antipirina luego de la administración de 200 mg/día de ZOLOFT durante 21 días. Este cambio pequeño en la vida media de la antipirina refleja un cambio clínicamente insignificante en el metabolismo hepático.

15. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

15.1 Carcinogénesis, mutagénesis, Deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad a lo largo de la vida de ratones CD-1 y ratas Long-Evans a dosis de hasta 40 mg/kg/día. Estas dosis corresponden a 1 vez (ratones) y a 2 veces (ratas) la dosis humana máxima recomendada (DHMR) de 200 mg/día sobre una base de mg/m². Hubo un aumento relacionado con la dosis de adenomas hepáticos en ratones macho que recibieron sertralina de 10 a 40 mg/kg (0,25 a 1,0 veces la DHMR en una base de mg/m²). No se observó aumento en los ratones hembra o en ratas de ambos sexos que recibieron los mismos tratamientos, ni hubo un aumento en los carcinomas hepatocelulares. Los adenomas del hígado tienen una tasa variable de aparición espontánea en el ratón CD-1 y son de significado desconocido para los seres humanos. Hubo un aumento en los adenomas foliculares de la tiroides en ratas hembra que recibieron sertralina a 40 mg/kg (2 veces la DHMR en una base mg/m²); esto no fue acompañado de hiperplasia tiroidea. Aunque hubo un aumento de los adenocarcinomas uterinos en ratas que recibieron sertralina de 10 a 40 mg/kg (0,5 a 2,0 veces la DHMR en una base de mg/m²) en comparación con los controles con placebo, este efecto no estaba claramente relacionado con el fármaco.

Mutagénesis

Sertralina no tuvo efectos genotóxicos, con o sin activación metabólica, basándose en los siguientes ensayos: ensayo de mutación bacteriana; ensayo de mutación de linfoma de ratón; y pruebas de aberraciones citogenéticas *in vivo* en médula ósea de ratón e *in vitro* en linfocitos humanos.

Deterioro de la fertilidad

Se observó una disminución en la fertilidad en uno de los dos estudios de ratas a una dosis de 80 mg/kg (3,1 veces la dosis humana máxima recomendada en mg/m² en adolescentes).

16. DATOS FARMACÉUTICOS

16.1 Lista de Excipientes

Hidroxiopropilcelulosa, Celulosa microcristalina, Fosfato de calcio dibásico dihidrato, Glicolato sódico de almidón, Estearato de magnesio, Opadry® Blanco YS-1-7003*, Opadry® Clear YS-1-7006**, Agua purificada.

*Hidroxiopropilmetilcelulosa, Polietilenglicol, Dióxido de titanio (C.I. 77891), Polisorbato 80

**Hidroxiopropilmetilcelulosa, Polietilenglicol.

16.2 Incompatibilidades

Se desconocen.

16.3 Tiempo de vida útil

No consumir después de la fecha de vencimiento que se indica en el empaque.

16.4 Precauciones Especiales de conservación

Consulte las condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

16.5 Naturaleza y contenido del envase

ZOLOFT 50 mg Tabletas recubiertas

Caja de cartón x 10 tabletas en blíster Aluminio/PVC incoloro.

ZOLOFT 100 mg Tabletas recubiertas

Caja de cartón x 14 tabletas en blíster Aluminio/PVC incoloro.

16.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Sin requisitos especiales.

Teléfono: +511-615-2100

LLD_Per_USPI_LAB-0218-42.0_07Jul2021_v2