



Documento Local de Producto

Título del Documento de Producto: Clorhidrato de Sertralina
Fecha de CDS que reemplaza: 31 de Mayo de 2017
Fecha Efectiva: 09 de Julio de 2019
Versión CDS: 23.0

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.

ZOLOF® Solución Oral.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

La solución oral contiene 20 mg/mL de sertralina y debe ser diluido antes del uso.

3. FORMA FARMACÉUTICA.

Solución Oral.

4. DATOS CLÍNICOS.

4.1 Indicaciones terapéuticas.

- ✓ Tratamiento de la depresión mayor para mayores de 18 años.
- ✓ Tratamiento de los síntomas de la depresión, incluida la depresión acompañada de síntomas de ansiedad, mayores de 18 años.
- ✓ Tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) en adultos y niños (mayores de 6 años).
- ✓ Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia.
- ✓ Tratamiento del trastorno de estrés postraumático (TEPT).
- ✓ Tratamiento de la fobia social (desorden de ansiedad social).

Luego de obtenida una respuesta satisfactoria, la terapia continuada con Sertralina logra prevenir la recaída del episodio inicial.

4.2. Posología y método de administración.

La sertralina se debe administrar una vez al día, ya sea por la mañana o por la noche.

La solución oral de sertralina debe ser diluida antes de usar (ver sección **6 – Precauciones especiales para disposición y otros manejos**).

Tratamiento inicial.

Depresión y TOC.

El tratamiento con sertralina debe ser administrado en dosis de 50 mg/día.

Trastorno de pánico, TEPT, y fobia social.

Se debe iniciar la terapia con dosis de 25 mg/día. Después de una semana, se puede aumentar dosis hasta 50 mg una vez al día. Se ha demostrado que este régimen de dosificación reduce la frecuencia de efectos secundarios que surgen al comienzo del tratamiento y que son característicos del trastorno de pánico.

Ajustes incrementales.

Depresión, TOC, trastorno de pánico y TEPT.

Los pacientes que no responden a una dosis de 50 mg se pueden beneficiar de incrementos de la dosis. Se deben hacer cambios de dosis a intervalos de por lo menos una semana, hasta un máximo de 200 mg/día. Los cambios de la dosis no deben ser más frecuentes de una vez a la semana dada la vida media de eliminación de 24 horas de la sertralina.

El comienzo del efecto terapéutico se ve a los 7 días. Sin embargo, suelen necesitarse periodos más largos para demostrar respuesta terapéutica, sobre todo en el TOC.

Mantenimiento.

La dosificación durante terapia a largo plazo se debe mantener en el mínimo nivel de eficacia, y los ajustes posteriores se hacen dependiendo de la respuesta terapéutica.

Uso en niños.

La seguridad y eficacia de la sertralina ha sido establecida en niños con TOC con edades de 6 a 17 años. La administración de sertralina a niños con TOC (edades de 13 a 17 años) debe comenzarse con 50 mg/día. La terapia en los niños con TOC (edades

de 6 a 12 años) debe comenzarse con 25 mg/día, aumentando a 50 mg/día después de una semana. Las dosis siguientes se pueden ajustar en caso de ausencia de respuesta en incrementos de 50 mg/día, hasta 200 mg/día, según necesidad. En un estudio clínico en pacientes de 6 a 17 años de edad con depresión o TOC, la sertralina pareció tener un perfil farmacocinético similar al que se encuentra en los adultos. No obstante, los pesos corporales generalmente más bajos de los niños comparados con los adultos deben ser tenidos en cuenta cuando se sube la dosis de 50 mg.

Ajuste incremental en niños y adolescentes.

La sertralina tiene una vida media de eliminación de aproximadamente un día; los cambios de dosis no se deben hacer a intervalos menores de una vez a la semana.

Uso en los ancianos.

En los ancianos se puede usar el mismo intervalo de dosificación que en los pacientes más jóvenes. Más de 700 pacientes ancianos (>65 años) han participado en estudios clínicos en los cuales se demostró la eficacia de la sertralina en esta población. El patrón y la incidencia de las reacciones adversas en los ancianos fueron similares a lo observado en pacientes más jóvenes.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática.

El uso de la sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe ser abordado con precaución. En pacientes que tienen deterioro de la función hepática se deben usar dosis más bajas o menos frecuentes (véase la sección **4.4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

Uso en pacientes con insuficiencia renal.

La sertralina se metaboliza ampliamente. La excreción de medicamento no modificado en la orina es una vía menor de eliminación. Como es de esperar de la baja excreción renal de la sertralina, la dosificación no tiene que ser ajustada con base en el grado de deterioro de la función renal (véase la sección **4.4- Advertencias especiales y precauciones para el uso**).

4.3 Contraindicaciones.

- ✓ La sertralina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sertralina o a cualquiera de los excipientes.

- ✓ El uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) está contraindicado (véase la sección **4.4 – Advertencias especiales y precauciones para el uso**).
- ✓ El uso concomitante en pacientes que toman pimozida está contraindicado (véase la sección **4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).
- ✓ Insuficiencia hepática grave.

El uso de la solución oral de sertralina está contraindicado con el uso concomitante de disulfiram debido al contenido de alcohol de la solución oral (véase las secciones **4.4 – Advertencias especiales y precauciones para el uso** y **4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso.

Síndrome Serotoninérgico.

Se ha reportado el desarrollo de síndromes que potencialmente amenazan la vida como Síndrome Serotoninérgico (SS) o Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRSs), incluyendo el tratamiento con sertralina. El riesgo de SS o SNM con ISRSs se incrementa con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos (incluyendo anfetaminas, triptanos y fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina), con fármacos que afectan el metabolismo de serotonina (incluyendo IMAOs), antipsicóticos y otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas de SS pueden incluir: Cambios en el estado mental (Por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (Por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (Por ejemplo, náusea, vómito, diarrea). Algunos signos de SS, incluyen hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios del estado mental parecidos al SNM. Se debe monitorear la aparición de signos y síntomas de SS y SMN en los pacientes (Ver Sección **4.3 Contraindicaciones**).

Inhibidores de la monoamino oxidasa.

Se ha informado de casos de reacciones serias, en ocasiones mortales, en pacientes que reciben sertralina en combinación con un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), incluido el IMAO selectivo, selegilina, y el IMAO reversible, moclobemida, y medicamento IMAO ejemplo linezolid (un antibiótico reversible no-selectivo de

monoamino oxidasa) y azul de metileno. Algunos casos presentaron rasgos parecidos al SS, cuyos síntomas incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonia, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios del estado de conciencia que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que avanza hasta el delirio y el coma. En consecuencia, no se debe usar la sertralina en combinación con un IMAO o dentro de los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con un IMAO. De manera similar, al menos deben pasar 14 días después de suspender el tratamiento con sertralina antes de comenzar un IMAO (véase la sección 4.3 – **Contraindicaciones**).

Otros fármacos serotoninérgicos.

La administración conjunta de sertralina con otros fármacos que refuerzan los efectos de la neurotransmisión serotoninérgica, como anfetaminas, triptófano, fenfluramina agonistas de la 5-HT, o la planta medicinal de San Juan (*Hypericum perforatum*) debe hacerse con precaución y evitarla en la medida de lo posible a causa del potencial de interacción farmacodinámica.

Prolongación del QTc/Torsade de Pointes (TdP).

Se han informado casos de Prolongación del QTc y TdP durante el uso post-comercialización de sertralina. La mayoría de los casos informados ocurrió en pacientes con otros factores de riesgo para Prolongación del QTc/TdP. Por lo tanto, sertralina debe emplearse con precaución en pacientes con factores de riesgo para prolongación del QTc (ver sección 4.5 – **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y 5.1 - Propiedades farmacodinámicas**)

Cambio entre inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, antidepresivos o anti-obsesivos.

La experiencia controlada concerniente al momento óptimo para cambiar de ISRS, antidepresivos o anti obsesivos a sertralina es limitada. Se debe ejercer un juicio clínico cuidadoso y prudente cuando se hace el cambio, en especial de agentes de larga acción como la fluoxetina. Aún no se ha establecido la duración del periodo de lavado para cambiar de un ISRS a otro.

Activación de manía / hipomanía.

Durante las pruebas previas al mercadeo, se presentaron hipomanía o manía en aproximadamente 0,4% de los pacientes tratados con sertralina. La activación de la manía/hipomanía también ha sido informada en una reducida proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor tratados con otros fármacos antidepresivos y anti-obsesivos en el mercado.

Convulsiones.

Las convulsiones suponen un riesgo potencial con los fármacos antidepresivos y anti-obsesivos. Se informó de convulsiones en aproximadamente 0,08% de los pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para la depresión. No se informaron convulsiones en pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para pánico. Durante el programa de desarrollo para TOC, cuatro de aproximadamente 1800 pacientes expuestos a la sertralina experimentaron convulsiones (aproximadamente 0,2%). Tres de estos pacientes eran adolescentes, dos con antecedentes personales de trastorno convulsivo y uno con antecedentes familiares de trastorno convulsivo, ninguno de los cuales estaba recibiendo medicación anticonvulsivante. En todos estos casos la relación con la terapia con sertralina fue incierta. Dado que la sertralina no ha sido evaluada en pacientes con trastorno convulsivo, debe evitarse su uso en pacientes con epilepsia inestable; los pacientes con epilepsia controladas deben ser vigilados estrechamente. Se debe suspender la sertralina en cualquier paciente que presenta convulsiones.

Suicidio, pensamientos suicidas o empeoramiento clínico.

Todos los pacientes tratados con sertralina, en particular aquellos de alto riesgo, deben monitorearse apropiadamente y ponerse bajo estrecha observación en caso de un empeoramiento clínico y posibilidad de suicidio. Debe alentarse a los pacientes, sus familias y cuidadores a mantenerse alerta a la necesidad de vigilar para detectar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas, o cambios atípicos en el comportamiento, en particular al inicio de la terapia o durante cualquier cambio de la dosis o el régimen de dosificación. Debe considerarse el riesgo de un intento de suicidio, especialmente en pacientes deprimidos, y debe administrarse al paciente la cantidad más pequeña del medicamento, para reducir el riesgo de una sobredosis, en armonía con las buenas prácticas de gestión de pacientes.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y ciertos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos en sí son un indicador muy fuerte del suicidio. Los análisis combinados de ensayos a corto plazo controlados por placebo sobre medicamentos antidepresivos (inhibidores selectivos para la reabsorción de serotonina ISRS y otros) demostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años) con depresión grave y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no evidenciaron un aumento del riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años de edad; hubo una reducción en el riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 y mayores.

Disfunción sexual:

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver sección 4.8 – Efectos indeseables). Hay reportes de disfunción sexual de larga duración en donde los síntomas continuaron después de la discontinuación de los ISRS.

Sangrado anormal/hemorragia.

Se han comunicado casos de anormalidades de sangrado con ISRS, desde equimosis y púrpura hasta hemorragia potencialmente mortal. Se recomienda precaución en pacientes que tomaban ISRS, especialmente en el uso concomitante con fármacos que puedan afectar la función plaquetaria (ej. Antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de antidepresivos tricíclicos, la aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINES)), así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos. (Ver sección **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Hiponatremia.

La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con ISRS o con inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) entre ellos la sertralina. En muchos casos, hiponatremia parece ser el resultado de un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Casos de niveles de sodio en suero inferior a 110 mmol / L han sido reportados. Pacientes de edad avanzada pueden estar en mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con los ISRS e IRSN. También los pacientes que toman diuréticos o que de otra manera tengan disminución del volumen de distribución pueden tener un riesgo mayor (véase sección 4.2 Posología y método de administración: Uso en los ancianos). La discontinuación de la sertralina debe ser considerada en pacientes con hiponatremia sintomática y adecuada intervención médica debe ser instituida. Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, la memoria deterioro, confusión, debilidad y la inestabilidad que puede dar lugar a caídas. Signos y síntomas más severos o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y la muerte.

A causa de la bien establecida comorbilidad entre TOC y depresión, trastorno de pánico y depresión, TEPT y depresión, y fobia social y depresión, las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con depresión se deben observar al tratar pacientes con TOC, trastorno de pánico, TEPT o fobia social.

Fracturas óseas.

Los estudios epidemiológicos muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que reciben inhibidores de recaptación de serotonina (IRS) incluida sertralina. No se ha comprendido en su totalidad el mecanismo que conlleva a este riesgo.

Uso con insuficiencia hepática.

La sertralina se metaboliza extensamente en el hígado. Un estudio de farmacocinética con múltiples dosis en sujetos con cirrosis leve y estable demostró una prolongación de la vida media de eliminación y ABC y $C_{m\acute{a}x}$ aproximadamente tres veces mayores en comparación con los sujetos normales. No hubo diferencias significativas en la unión a las proteínas plasmáticas entre los dos grupos. El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe ser abordado con precaución. En pacientes con deterioro de la función hepática se deben usar dosis más bajas o menos frecuentes.

Uso con insuficiencia renal.

La sertralina se metaboliza extensamente. La excreción de fármaco no modificado en la orina es una vía menor de eliminación. En estudios de pacientes que tienen deterioro leve a moderado de la función renal (depuración de creatinina 30 -60 mL/min.) o deterioro moderado a grave de la función renal (depuración de creatinina 10- 29 mL/min.), los parámetros farmacocinéticos de dosis múltiples (ABC_{0-24} ó $C_{m\acute{a}x}$) no presentaron diferencias significativas comparados con los controles. Las vidas medias fueron similares y no hubo diferencias en el grado de unión a las proteínas plasmáticas en todos los grupos estudiados. Este estudio indica que, como es de esperarse de la baja excreción renal de la sertralina, la dosificación de este agente no tiene que ser ajustada con base en el grado de deterioro de la función renal.

La solución oral (sin diluir) contiene 12% de alcohol (ver secciones **4.3 Contraindicaciones y 4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de Interacción**).

Diabetes / Pérdida de control glicémico.

Nuevos casos de comienzos de diabetes mellitus han sido reportados en pacientes tratados con ISRS incluyendo Sertralina. La pérdida de control de la glicemia que incluye tanto la hiperglicemia y la hipoglicemia también ha sido reportada en pacientes con y sin diabetes pre-existente. Los pacientes por lo tanto deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las fluctuaciones de la glucosa. Los pacientes

diabéticos en particular deben tener su control de glicemia cuidadosamente monitoreado ya que pueden requerirse ajustes en las dosis de insulina y / o de los hipoglicemiantes orales.

Pruebas de Laboratorio.

Falsos Positivos en inmunoensayos de rastreo de benzodiazepinas en orina han sido reportados en pacientes que toman sertralina. Esto se debe a la falta de especificidad de los test de rastreo. Después de varios días de presentarse la discontinuación de la terapia con sertralina se esperan falsos positivos. Como prueba confirmatoria para distinguir la sertralina de benzodiazepinas se requiere del análisis por Cromatografía de gases/ Espectrometría de masas.

Glaucoma de Ángulo Cerrado.

Los ISRS, incluida sertralina, pueden tener efectos sobre el tamaño de la pupila produciendo midriasis. Dicho efecto midriático puede estrechar el ángulo ocular conllevando a aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo estrecho, especialmente en pacientes predispuestos. Por tanto, la sertralina deberá utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o antecedentes de glaucoma.

Uso en Niños y Adolescentes.

Existe únicamente evidencia clínica limitada en relación con los datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes, incluidos los efectos sobre el crecimiento, la maduración sexual y los desarrollos cognitivo y del comportamiento (ver en la sección 5.3 Información de seguridad preclínica). Los médicos deben monitorear a los pacientes pediátricos en tratamiento a largo plazo para detectar anomalías en el crecimiento y el desarrollo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Inhibidores de la monoamino oxidasa.

Véanse la secciones 4.3 – **Contraindicaciones**, y 4.4 – **Advertencias especiales y precauciones para el uso**.

Pimozida.

En un estudio de dosis única de pimozida (2 mg) se demostró un aumento de los niveles de este agente con la administración conjunta con sertralina. Estos niveles aumentados no se asociaron con cambios en el electrocardiograma (EKG). Aunque el mecanismo de esta interacción es desconocido, debido al estrecho índice terapéutico del pimozida, está contraindicada la administración concomitante de sertralina y pimozida.

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc.

El riesgo de prolongación del QTc y/o arritmia ventricular (por ejemplo, TdP) aumenta con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc (por ejemplo, algunos antipsicóticos y antibióticos) (ver sección **4.4 – Advertencias y precauciones especiales de uso y 5.1 Propiedades farmacodinámicas**).

Depresores del SNC y alcohol.

La administración conjunta de sertralina 200 mg al día no potenció los efectos de alcohol, carbamazepina, haloperidol o fenitoína sobre el desempeño cognoscitivo y psicomotor en sujetos sanos; no obstante, no se recomienda el uso concomitante de sertralina y alcohol.

Litio.

En estudios controlados con placebo en voluntarios normales, la administración conjunta de sertralina con litio no alteró en grado significativo la farmacocinética del litio, pero sí dio lugar a un aumento del temblor con respecto al placebo, lo cual indica una posible interacción farmacodinámica. Cuando se administra conjuntamente la sertralina con medicaciones, como el litio, que pueden actuar a través de mecanismos serotoninérgicos, los pacientes deben ser vigilados estrechamente.

Fenitoína.

En un estudio controlado con placebo en voluntarios normales se sugirió que la administración crónica de sertralina 200 mg/día no produce inhibición clínicamente importante del metabolismo de la fenitoína. No obstante, se recomienda vigilar las concentraciones plasmáticas de la fenitoína después de iniciar la terapia con sertralina, haciendo los ajustes del caso a la dosis de fenitoína. Además, la administración conjunta de fenitoína puede causar una reducción de los niveles plasmáticos de sertralina.

Sumatriptán.

Se han producido unos pocos informes posteriores al mercadeo que describen pacientes con debilidad, hiperreflexia, incoordinación, confusión, ansiedad y agitación luego del uso de sertralina y sumatriptán. Si se justifica clínicamente el tratamiento concomitante de sertralina y sumatriptán, se aconseja someter al paciente a cuidadosa observación (véase la sección 4.4 – **Advertencias especiales y precauciones para el uso: Otros fármacos serotoninérgicos**).

Otros fármacos serotoninérgicos.

Véase la sección **4.4 – Advertencias especiales y precauciones para el uso: Síndrome Serotoninérgico, Inhibidores de la monoamino oxidasa y Otros Medicamentos Serotoninérgicos.**

Fármacos unidos a las proteínas.

Dado que la sertralina se liga a las proteínas plasmáticas, se debe tener en cuenta el potencial que tiene de interactuar con otros fármacos que se unen a las proteínas plasmáticas. Sin embargo, en tres estudios formales de interacción con diazepam, tolbutamida y warfarina, respectivamente, no se demostró que la sertralina tuviese efectos significativos sobre la unión del sustrato a las proteínas (véanse las secciones secundarias Warfarina y Otras interacciones medicamentosas).

Warfarina.

La administración conjunta de sertralina 200 mg al día con warfarina dio lugar a un aumento pequeño pero estadísticamente significativo en el tiempo de protrombina, cuyo significado clínico se desconoce. Según esto, se debe vigilar estrechamente el tiempo de protrombina cuando se inicia o detiene la terapia con sertralina.

Otras interacciones medicamentosas.

Se han hecho estudios formales de interacción medicamentosa con sertralina. La administración conjunta de sertralina 200 mg al día con diazepam o tolbutamida dio lugar a cambios pequeños, estadísticamente significativos, en algunos parámetros farmacocinéticos. La administración conjunta con cimetidina ocasionó una disminución sustancial en la depuración de la sertralina. Se desconoce el significado clínico de estos cambios. La sertralina no tuvo efecto sobre la capacidad beta bloqueadora del atenolol. No se observó interacción de sertralina 200 mg al día con glibenclamida o digoxina.

Terapia electroconvulsiva.

No se han hecho estudios clínicos que establezcan los riesgos o beneficios del uso combinado de Terapia electroconvulsiva y sertralina.

Fármacos metabolizados por el citocromo P450 2D6.

Existe variabilidad entre los antidepresivos en el grado hasta el cual inhiben la actividad de la isoenzima citocromo P450 (CYP) 2D6. La importancia clínica de esto depende del grado de la inhibición y el índice terapéutico del fármaco administrado conjuntamente. Los sustratos del CYP 2D6 que tienen un índice terapéutico estrecho incluyen antidepresivos tricíclicos (TCAs) y antiarrítmicos de clase 1C como propafenona y flecainida. En estudios formales de interacción, la administración crónica de sertralina 50 mg al día mostró mínima elevación (media 23%–37%) de los niveles plasmáticos del estado estable de la desipramina (un marcador de la actividad de la isoenzima CYP 2D6).

Fármacos metabolizados por otras enzimas CYP (CYP 3A3/4, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 1A2):

CYP 3A3/4.

Los estudios de interacción *in vivo* han demostrado que la administración crónica de sertralina 200 mg al día no inhibe la 6- β hidroxilación del cortisol endógeno mediada por el CYP 3A3/4 o el metabolismo de la carbamazepina o la terfenadina. Además, la administración crónica de sertralina 50 mg al día no inhibe el metabolismo del alprazolam mediado por el CYP 3A3/4. Los datos hacen pensar que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante del CYP 3A3/4.

CYP 2C9.

La aparente ausencia de efectos clínicamente significativos de la administración crónica de sertralina 200 mg al día sobre las concentraciones plasmáticas de tolbutamida, fenitoína y warfarina sugiere que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante del CYP 2C9 (véanse las secciones secundarias: Otras interacciones medicamentosas, Fenitoína, y Warfarina).

CYP 2C19.

La aparente ausencia de efectos clínicamente significativos efectos de la administración crónica de sertralina 200 mg al día sobre las concentraciones plasmáticas de diazepam sugiere que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante del CYP 2C19 (véase la sección secundaria Otras interacciones medicamentosas).

CYP 1A2

Estudios in vitro indican que la sertralina tiene poco o ningún potencial inhibidor del CYP 1A2.

4.6 Fertilidad, Embarazo y lactancia.

Embarazo.

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en ratas y conejos con dosis de hasta aproximadamente 20 veces y 10 veces la dosis máxima diaria en humanos en mg/kg dosis, respectivamente. No hubo evidencia de teratogenicidad en ningún nivel de dosis. Sin embargo, en el nivel de dosis correspondiente a aproximadamente 2,5 a 10 veces la dosis máxima diaria en humanos en mg/kg dosis, la sertralina se asoció con retardo de la osificación en los fetos, tal vez secundaria a efectos sobre las madres.

Hubo una disminución de la supervivencia neonatal luego de la administración de sertralina a las madres en dosis aproximadamente cinco veces la dosis diaria máxima en humanos en mg/kg dosis. Se han descrito efectos similares sobre la supervivencia neonatal con otros fármacos antidepresivos. Se desconoce la importancia clínica de estos efectos.

No se han hecho estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta humana, la sertralina sólo se deberá usar durante el embarazo si los beneficios percibidos superan a los riesgos.

Si se usa la sertralina durante el embarazo y/o la lactancia, el médico debe estar al tanto de los síntomas, incluidos los compatibles con reacciones de abstinencia, que han sido reportados en algunos recién nacidos cuyas madres han recibido antidepresivos ISRS, incluida la sertralina.

Las mujeres en edad fértil deben usar un método adecuado de anticoncepción si toman sertralina.

La exposición durante la última etapa del embarazo a ISRS puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente del neonato (HPPN). La HPPN se presenta en 1 a 2 de cada 1000 nacidos vivos en la población general y se asocia con la morbilidad y mortalidad substancial neonatal. En un estudio caso-control retrospectivo de 377 mujeres cuyos infantes nacieron con HPPN y 836 mujeres cuyos infantes eran sanos, el riesgo de desarrollar HPPN fue aproximadamente seis veces mayor en los infantes expuestos a ISRS después de la semana 20 de gestación comparado con el de los infantes que no habían estado expuestos a antidepresivos durante el embarazo. Un estudio de 831,324 infantes nacidos en Suecia entre 1997 a 2005 encontró una proporción de riesgo de HPPN de 2.4 (IC 95% 1.2 a 4.3) asociada con pacientes que reportaron el uso materno de ISRSs en la “primera etapa” del embarazo y una proporción de riesgo de HPPN de 3.6 (IC 95% 1.2 a 8.3) asociado con una combinación de pacientes que reportaron el uso materno de ISRSs en la “primera etapa” del embarazo y una prescripción de ISRS prenatal en la “última etapa del embarazo”.

Lactancia.

Estudios aislados con pequeños números de madres lactantes y sus bebés indican la presencia de niveles desdeñables o indetectable de sertralina en el suero del bebé, aunque los niveles en la leche materna fueron más concentrados que en el suero materno. El uso en madres que lactan no se recomienda a menos que, a juicio del médico, el beneficio supere los riesgos.

Fertilidad.

No hay datos de estudios clínicos sobre la fertilidad. En estudios con animales no se observaron efectos sobre los parámetros de fertilidad. (Ver también sección 5.3 Información de seguridad preclínica)

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias

Los estudios de farmacología clínica han demostrado que la sertralina no tiene efecto sobre el desempeño psicomotor. Sin embargo, como los fármacos psicotrópicos pueden afectar las capacidades mentales o físicas necesarias para la realización de tareas potencialmente peligrosas como conducir vehículos u operar maquinarias, se debe advertir al paciente de conformidad.

4.8 Efectos indeseables.

El perfil de efectos secundarios observado con más frecuencia en estudios doble ciego, controlados con placebo en pacientes con TOC, trastorno de pánico, TEPT y fobia social fue similar al observado en estudios clínicos en pacientes con depresión.

RAM ordenadas por SOC y categorías de frecuencias del CIOMS enumeradas en orden decreciente de gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Común (≥1/10)	Común (≥1/100 a <1/10)	Poco Común (≥1/1000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1000)	Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				Trombocitopenia [§] , leucopenia [§] , prueba anormal de la función de plaquetas [§]	
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad*	Reacción anafilactoide [§]	
Trastornos endocrinos				Secreción inadecuada de la hormona antidiurética [§] , hiperprolactinemia [§] , hipotiroidismo*	
Trastornos metabólicos y alimentarios		Disminución del apetito, aumento del apetito*		Diabetes mellitus*, hiponatremia [§] , hipoglicemia*, hiperglicemia [§]	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Síntomas depresivos*, ansiedad*, agitación*, bruxismo*, pesadillas*, disminución de la libido*	Alucinaciones*, agresión*, estado de confusión*, estado de ánimo eufórico*	Trastorno psicótico*	
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza*	Hipertonía*, temblores, somnolencia, parestesia*	Síncope*, trastorno extrapiramidal*, contracciones involuntarias de los músculos*, hipoestesia*, hipercinesia*, migraña*	Síndrome serotoninérgico [§] , coma*, convulsiones [§] , distonía [§] , acatisia*	
Trastornos oculares		Deterioro visual†	Midriasis*, edema periorbital*		
Trastornos del oído y el laberinto		Tinnitus*			

Trastornos cardíacos		Palpitaciones*	Taquicardia*	Torsade de Pointes* ^s (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1), prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma* (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1), aumento del colesterol en la sangre* ^s	
Trastornos vasculares		Sofocos	Hemorragia*, hipertensión*	Vasoconstricción cerebral* ^s (incluidos síndromes de vasoconstricción cerebral reversible y de Call-Fleming)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezos*	Broncoespasmo*, epistaxis*		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas	Vómitos*, estreñimiento*, dolor abdominal*, sequedad bucal, dispepsia	Hemorragia gastrointestinal*	Pancreatitis* ^s	
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la alanina aminotransferasa*, aumento de la aspartato aminotransferasa*	Lesión hepática* ^s	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Erupción*, hiperhidrosis	Urticaria*, púrpura*, prurito*, alopecia*	Necrólisis epidérmica tóxica* ^s , síndrome de Stevens-Johnson* ^s , angioedema* ^s , erupción exfoliativa* ^s , reacción de fotosensibilidad cutánea* ^s	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia*	Espasmos musculares*	Rabdomiólisis* ^s trismo* ^s	
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria*, hematuria*, incontinencia urinaria*	Enuresis* ^s	
Trastornos del sistema		Trastorno de eyaculación,		Priapismo*, galactorrea*,	

reproductivo y mamarios		disfunción sexual, (ver sección 4,4 menstruación irregular*		ginecomastia*	
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración		Dolor de pecho*, malestar general*, pirexia*, astenia*, fatiga*	Trastornos de la marcha*, edema periférico*	Edema facial*, síndrome de abstinencia a medicamentos*§	
Pruebas complementarias		Aumento de peso*	Disminución de peso*	Prueba de laboratorio anormal*	
Lesiones, intoxicación y complicaciones procedimentales				Fractura*	

*RAM identificadas después de la comercialización.

§=Frecuencia de RAM representada mediante el límite superior estimado del intervalo de confianza del 95% calculado mediante "La Regla de 3".

RAM=reacción adversa al medicamento; SOC=Clasificación por Órganos y Sistemas; CIOMS=Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas.

4.9 Sobredosis

Sertralina tiene un margen de seguridad dependiente de la población de pacientes/ o la medicación concomitante. Se han informado muertes que involucran sobredosis de sertralina, sola o en combinación con otros fármacos y/o alcohol. Por tanto, cualquier sobredosis debe ser tratada de forma radical. Los síntomas de sobredosis incluyen efectos secundarios mediados por la serotonina como QT prolongado en el electrocardiograma, TdP, (ver sección **4.4 - Advertencias especiales y precauciones de uso, 4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y 5.1 – Propiedades farmacodinámicas**) somnolencia, molestias gastrointestinales (como náuseas y vómito), taquicardia, temblor, agitación y mareo. Lo que se ha informado con menos frecuencia es el estado de coma.

No existen antídotos específicos para la sertralina. Establezca y mantenga la vía aérea y asegure una adecuada oxigenación y ventilación, si es necesario. El carbón activado, que se puede usar con un catártico, puede ser tan eficaz o más que el lavado, y hay que considerarlo para tratar las sobredosis. No se recomienda inducir el vómito. Se recomienda la monitorización cardiaca y de los signos vitales junto con medidas generales sintomáticas y de soporte. Debido al gran volumen de distribución de la sertralina, es poco probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exsanguinotransfusión sean de provecho.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

5.1 Propiedades farmacodinámicas.

La sertralina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación neuronal de la serotonina (5 HT) in vitro, lo cual da lugar a la potenciación de los efectos de la 5-HT en animales. Tiene efectos muy débiles sobre la recaptación neuronal de la norepinefrina y la dopamina. En dosis clínicas, la sertralina bloquea la captación de la serotonina dentro de las plaquetas humanas. Está desprovista de actividad estimulante, sedante o anticolinérgica o cardiotoxicidad en animales. En estudios controlados en voluntarios normales, la sertralina no ocasionó sedación y no entorpeció el desempeño psicomotor. De acuerdo con su inhibición selectiva de la captación de 5-HT, la sertralina no refuerza la actividad catecolaminérgica. La sertralina no tiene afinidad por los receptores muscarínicos (colinérgicos), serotoninérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos, ácido gamma-aminobutírico(GABA) o de benzodiazepinas. La administración crónica de sertralina en animales se asoció con regulación hacia abajo de los receptores cerebrales de norepinefrina igual que se observó con otros fármacos antidepresivos y antiobsesivos clínicamente eficaces.

La sertralina no ha demostrado tener potencial de abuso. En un estudio doble ciego aleatorio controlado con placebo de la responsabilidad comparativa de abuso de la sertralina, el alprazolam y la d-anfetamina en seres humanos, la sertralina no produjo efectos subjetivos positivos que indicaran potencial de abuso. En contraposición, los sujetos dieron al alprazolam y a la d-anfetamina calificaciones significativamente más altas que al placebo en las medidas de agrado con el fármaco, euforia y potencial de abuso. La sertralina no produjo ni la estimulación y la ansiedad que se asocian con la d-anfetamina, ni la sedación y el bloqueo psicomotor que se asocian con el alprazolam. La sertralina no funciona como un reforzador positivo en monos rhesus entrenados para administrarse ellos mismos cocaína, y tampoco sustituye como estímulo discriminador para la d-anfetamina o el pentobarbital en monos rhesus.

Estudios clínicos.

Trastorno depresivo mayor.

Se realizó un estudio que involucró pacientes ambulatorios deprimidos que habían respondido hacia el final de una fase inicial de tratamiento abierto de 8 semanas de duración con sertralina 50 mg/día -200 mg/día. Estos pacientes (N=295) se asignaron al azar para continuar durante 44 semanas tomando sertralina 50 mg/día a -200 mg/día o placebo en condiciones doble ciegas. Se observó una tasa de recaída significativamente más baja en los pacientes que tomaron sertralina comparados con los de placebo. La dosis media para los pacientes que completaron el estudio fue de 70 mg/día.

Trastorno obsesivo-compulsivo.

En un estudio a largo plazo, los pacientes que reunían los criterios del DSM-III-R para el TOC que habían respondido durante un estudio simple ciego de 52 semanas de duración con sertralina 50 mg/día -200 mg/día (n=224) fueron asignados al azar a continuar con sertralina o a cambiar a placebo hasta por 28 semanas de observación del abandono debido a recaída o respuesta clínica insuficiente. Los pacientes que recibieron tratamiento continuo con sertralina experimentaron una tasa significativamente más baja de abandono debido a recaída o respuesta clínica insuficiente en las siguientes 28 semanas comparado con los que recibieron placebo. Este patrón se demostró en sujetos de ambos sexos.

Trastorno de pánico.

En un estudio a largo plazo, los pacientes que reunían los criterios del DSM-III-R para Trastorno de pánico y que habían respondido durante un estudio abierto de 52 semanas de duración con sertralina 50 mg/día -200 mg/día (n=183) fueron asignados al azar a continuar con sertralina o a cambiar a placebo hasta por 28 semanas de observación del abandono debido a recaída o respuesta clínica insuficiente. Los pacientes que recibieron tratamiento continuado con sertralina experimentaron una tasa significativamente más baja de abandono debido a recaída o respuesta clínica insuficiente en las siguientes 28 semanas comparado con los que recibieron placebo. Este patrón se demostró en sujetos de ambos sexos.

Trastorno de estrés postraumático.

En un estudio a largo plazo, los pacientes que reunían los criterios del DSM-III-R para TEPT que habían respondido durante un estudio abierto de 24 semanas de duración con sertralina 50 mg/día -200 mg/día (n=96) fueron asignados al azar a continuar con sertralina o a cambiar a placebo hasta por 28 semanas de observación del abandono debido a recaída o respuesta clínica insuficiente. Los pacientes que recibieron tratamiento continuado con sertralina experimentaron una tasa significativamente más baja de abandono debido a recaída o respuesta clínica insuficiente en las siguientes 28 semanas comparado con los que recibieron placebo. Este patrón se demostró en sujetos de ambos sexos.

Fobia social (trastorno de ansiedad social).

En un estudio de prevención de recaídas de fobia social, los pacientes que respondieron al final de un estudio multicéntrico con posología flexible y duración de 20 semanas en el que se comparó a sertralina (50 mg/día mg-200 mg) con placebo, fueron asignados nuevamente y de manera aleatoria a 24 semanas adicionales continuando el tratamiento con sertralina (entre 50mg/día-200 mg/día) o cambiando a placebo, en tanto que los que respondieron con placebo continuaron con dicho agente. Los pacientes

que continuaron recibiendo tratamiento con sertralina experimentaron un índice de recaída significativamente más bajo desde el punto de vista estadístico a lo largo del mencionado estudio de 24 semanas que los sujetos asignados aleatoriamente a cambiar a tratamiento con placebo.

Electrofisiología cardíaca.

En un estudio exhaustivo de QTc dedicado, realizado en estado de equilibrio con exposiciones supraterapéuticas en voluntarios sanos (tratados con 400 mg/día, dos veces la dosis máxima diaria recomendada), el límite superior del IC bilateral del 90% para la diferencia de la media de los mínimos cuadrados emparejados por tiempo de QTcF entre sertralina y placebo (11,666 ms) fue mayor que el umbral predefinido de 10 ms en el punto temporal de 4 horas posterior a la dosis. El análisis de respuesta a la exposición indicó una relación levemente positiva entre el QTcF y las concentraciones plasmáticas de sertralina [0,036 ms/(ng/mL); $p < 0,0001$]. Con base en el modelo de respuesta a la exposición, el umbral para la prolongación con importancia clínica del QTcF (es decir, para que el IC del 90% previsto exceda los 10 ms) es al menos 2,6 veces mayor que la $C_{máx}$ promedio (86 ng/mL) después de la dosis recomendada más alta de sertralina (200 mg/día) (ver secciones **4.4 – Advertencias especiales y precaución de uso**, **4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**, **4.8 – Efectos indeseables** y **4.9 – Sobredosis**).

5.2 Propiedades farmacocinéticas.

La sertralina exhibe farmacocinética proporcional a la dosis en el intervalo de 50 mg a 200 mg. En los seres humanos, luego de una dosis única diaria oral en el intervalo de 50 mg a 200 mg durante 14 días, las concentraciones plasmáticas pico ($C_{máx}$) de sertralina se presentan alrededor de 4,5 a 8,4 horas después de la dosis. El perfil farmacocinético bien sea en adolescentes o en ancianos no difiere en grado significativo del de los adultos entre los 18 y los 65 años. La vida media de la sertralina en varones y en mujeres jóvenes y ancianos varía de 22 a 36 horas. En concordancia con la vida media terminal de eliminación, existe una acumulación de aproximadamente el doble hasta las concentraciones del estado estable, las cuales se alcanzan después de una semana de dosificación una vez al día. Aproximadamente 98% del fármaco circulante está ligado a las proteínas plasmáticas. Estudios en animales indican que la sertralina tiene un gran volumen de distribución aparente. Se ha demostrado que la farmacocinética de la sertralina en los niños con TOC es comparable a la de los adultos (aunque los niños metabolizan la sertralina con una eficiencia ligeramente mayor). Con todo, es aconsejable dar dosis más bajas a los niños, dados sus menores pesos corporales (especialmente aquellos pacientes entre los 6 a 12 años de edad), con el fin de evitar los niveles plasmáticos excesivos.

La sertralina sufre un extenso metabolismo de primer paso hepático. El principal metabolito en plasma, la N-desmetilsertralina, es sustancialmente menos activo (casi 20 veces) que la sertralina in vitro, y no hay evidencia de actividad en modelos in vivo de depresión. La vida media de la N-desmetilsertralina se encuentra en el intervalo de 62 a 104 horas. La sertralina y la N-desmetilsertralina se metabolizan extensamente en el ser humano y los metabolitos resultantes se excretan por las heces y la orina en proporciones iguales. Sólo una pequeña cantidad (<0,2%) de sertralina no modificada se excreta por la orina.

Los alimentos no cambian en grado significativo la biodisponibilidad de la sertralina en tabletas.

5.3 Información de seguridad preclínica.

Estudios extensivos de evaluación crónica de la seguridad en animales demuestran que la sertralina en general es bien tolerada en dosis que son múltiplos apreciables de las clínicamente eficaces. También se ha demostrado que la sertralina está desprovista de efectos mutagénicos.

Estudios en animales jóvenes

En un estudio de toxicología en ratas jóvenes Sprague-Dawley, se administraron por vía oral niveles de 0, 10, 40 u 80 mg/kg/día a ratas hembras y machos en los días posteriores al nacimiento 21 hasta 56, con una fase de recuperación sin medicamento hasta el día 196 post nacimiento. La administración de 80 mg/kg de sertralina a machos y hembras en los días post nacimiento 21 a 56 dieron como resultado deshidratación, cromorinorrea y una reducción en la ganancia de peso corporal promedio. Además, ocurrieron estertores, postura encorvada y reducción en el consumo de alimento en ratas macho que recibieron 80 mg/kg/día. Ocurrió una demora en la maduración sexual en machos (80 mg/kg/día) y hembras (≥ 10 mg/kg/día), pero a pesar de este hallazgo, no hubo efectos relacionados con la sertralina en ninguno de los criterios de valoración reproductivos que se evaluaron en machos (peso de órganos, apareamiento y fertilidad, movilidad del esperma o concentración del esperma) o en hembras (ciclos estrogénicos, apareamiento y fertilidad o parámetros ováricos y uterinos). No hubo efectos relacionados con la sertralina sobre ningún parámetro de comportamiento (aprendizaje y memoria, respuesta de alarma auditiva y actividad locomotora) en machos, mientras que se observó una disminución en la respuesta de alarma auditiva en hembras a 40 y 80 mg/kg/día. No hubo efectos relacionados con la sertralina en las longitudes del fémur, peso cerebral, necropsia u observaciones microscópicas a ningún nivel de dosificación. En machos juveniles, la dosis (máxima) sin efecto adverso observado (NOAEL) para toxicidad general fue de 40 mg/kg/día (correlacionado a un $C_{\text{máx}}$ de 262 ng/ml y a un AUC_{0-t} a 3170 ng•hr/ml en el

día 56 post nacimiento). En hembras juveniles, no pudo establecerse el NOAEL con base en las demoras en la maduración sexual que ocurrieron a ≥ 10 mg/kg. Todos los efectos anteriormente mencionados atribuidos a la administración de sertralina se revirtieron en algún punto durante la fase de recuperación sin dosificación del estudio. No se ha establecido la relevancia clínica de estos efectos observados en ratas a las que se administró sertralina.

Estudios en animales sobre la fertilidad

La evidencia recolectada en dos estudios conducidos en ratas, no mostraron efecto en los parámetros de fertilidad.

6. Particularidades farmacéuticas.

6.1 Incompatibilidades.

La solución oral de sertralina debe ser diluido únicamente con agua, ginger ale, soda de lima/limón, limonada o jugo de naranja.

6.2 Precauciones de almacenamiento

Almacenar a temperatura inferior a 30 °C.

6.3 Precauciones especiales para disposición y otros manejos.

La solución oral de sertralina contiene 20 mg/mL de sertralina. Debe ser diluida previo a su uso. Utilice el gotero proporcionado para remover la cantidad requerida de la solución de sertralina y diluya con aproximadamente 120 mL (un vaso) de agua, ginger ale, soda de lima/limón, limonada o jugo de naranja, No mezcle la solución oral de sertralina con ningún otro líquido diferente a los listados. La dosis debe ser tomada de inmediato después de la dilución. No preparar la solución por adelantado. Una pequeña turbidez puede aparecer a veces en la solución después del mezclado, esto es normal.