



**DOCUMENTO DE PRODUCTO LOCAL  
PFIZER VENEZUELA, S.A.**

**Preparado por Pfizer Inc.**

**Fecha de vigencia del CDS: 17 de Octubre de 2016**

**Fecha de CDS reemplazado: 20 de Febrero de 2015**

**SERTRALINA**

**VERSION 21.0**

## 1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

ZOLOFT®

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

La sertralina está disponible en tabletas recubiertas para administración oral que contienen clorhidrato de sertralina equivalente a 50 mg o 100 mg.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas

## 4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

La sertralina está indicada para el tratamiento de la depresión, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de pánico, trastorno por estrés postraumático (TEPT), fobia social y trastorno disfórico premenstrual, en pacientes con síntomas severos y que no responden a otras medidas terapéuticas. La sertralina está indicada en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo en pacientes pediátricos de 6 a 17 años.

### 4.2 Posología y método de administración

Adultos: 25 a 200 mg/día

Niños: 6 a 12 años 25 mg/día, si es necesario incrementar 25 mg/día cada 4 días, dosis máxima de 200 mg/día.

De 13 a 17 años 50 mg/día si es necesario incrementar 50 mg/día -cada 7 días dosis máxima de 200 mg/día.

La sertralina debe ser administrada una vez al día, bien sea por la mañana o por la noche.

La sertralina en tabletas se puede administrar con o sin alimentos.

### Tratamiento inicial

*Depresión y TOC* – El tratamiento con sertralina debe ser iniciado en una dosis de 50 mg/día.

*Trastorno de pánico, TEPT*– La terapia debe iniciarse en dosis de 25 mg/día. Después de una semana, se debe aumentar la dosis a 50 mg una vez al día. Se ha demostrado que este régimen de dosificación reduce la frecuencia de efectos secundarios surgidos del tratamiento inicial, característicos del trastorno de pánico.

Tratamiento de la fobia social: Dosis inicial 50 mg/día con incrementos de 50 mg/día cada 3 semanas, de acuerdo a criterio del médico tratante hasta un máximo de 200 mg/día.

Tratamiento del trastorno disfórico premenstrual: Dosis inicial: 50 mg/día; Dosis de mantenimiento: 50-150 mg/día

### **Titulación**

*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. Los cambios de la dosis se deben hacer a intervalos de por lo menos una semana, hasta un máximo de 200 mg/día. Los cambios de la dosis no se deben hacer con frecuencias superiores a una vez a la semana dada la vida media de eliminación de la sertralina que es de 24 horas.

El comienzo del efecto terapéutico puede ser visto al cabo de 7 días. No obstante, a menudo se necesitan períodos más largos para demostrar respuesta terapéutica, en particular en el TOC.

Mantenimiento – La dosificación durante la terapia a largo plazo debe mantenerse en el mínimo nivel efectivo y un ajuste subsiguiente dependerá de la respuesta terapéutica.

Uso en niños – Se han demostrado la seguridad y la eficacia de la sertralina en niños con TOC en edades de 6 a 17 años. La administración de sertralina en niños con TOC en edades de 13 a 17 años debe iniciarse con 50 mg/día.

La terapia para los niños con TOC en edades de 6 a 12 años debe iniciarse con 25 mg/día, aumentando a 50 mg/día después de una semana. Las dosis subsiguientes se pueden aumentar en caso de ausencia de respuesta en incrementos de 25 a 50 mg/día, hasta 200 mg/día, según necesidad. En un estudio clínico en pacientes con edades de 6 a 17 años con depresión o TOC, la sertralina pareció tener un perfil farmacocinético similar al encontrado en adultos. No obstante, han de tenerse en cuenta los pesos corporales generalmente más bajos de los niños comparados con los de los adultos cuando se incrementa la dosis desde 50 mg.

Titulación en niños y adolescentes – La sertralina tiene una vida media de eliminación de aproximadamente un día; los cambios de la dosis no deben hacerse a intervalos de menos de una semana.

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

Uso en insuficiencia hepática – El uso de la sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe ser abordado con precaución. En pacientes con deterioro de la función hepática se debe usar una dosis más baja o menos frecuente (véase la sección 4.4. – **Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

**Uso en insuficiencia renal** – La sertralina se metaboliza extensamente. La excreción de fármaco sin cambios por la orina es una ruta menor de eliminación. Como es de esperarse de la baja excreción renal de la sertralina, las dosis de sertralina no se tienen que ajustar con base en el grado de deterioro de la función renal (véase la sección **4.4. - Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

### **4.3 Contraindicaciones**

La sertralina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sertralina.

El uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la mono amino oxidasa (IMAO) está contraindicado (véase la sección **4.4. – Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

El uso concomitante en pacientes que toman pimozide está contraindicado (véase la sección **4.5. – Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**

El tratamiento del trastorno disfórico premenstrual con este producto debe ser establecido por el médico psiquiatra previa evaluación de la paciente durante al menos dos (02) ciclos menstruales consecutivos.

**Síndrome serotoninérgico** Se ha reportado el desarrollo de síndromes que potencialmente amenazan la vida como el síndrome serotoninérgico (SS) o el síndrome neuroléptico maligno (SNM) con inhibidores selectivos de la recaptación 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 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 mono amino oxidasa** – Se han reportado casos de reacciones serias, en ocasiones con desenlace mortal, en pacientes que reciben sertralina en combinación con un inhibidor de la IMAO, incluido el IMAO selectivo, selegilina y el IMAO reversible, moclobemida y fármacos IMAO, por ejemplo: Linezolid (un antibiótico que es un IMAO reversible no selectivo) y azul de metileno. Algunos casos se presentaron con rasgos parecidos al SS, cuyos síntomas incluyen: Hipertermia, rigidez, mioclonía, 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 coma. En

consecuencia, no se deberá 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, deben pasar por lo menos 14 días después de suspender el tratamiento con sertralina antes de iniciar un IMAO (véase la sección 4.3. – **Contraindicaciones**).

**Otros fármacos serotoninérgicos** – La administración conjunta de sertralina con otros fármacos que refuercen los efectos de la neurotransmisión serotoninérgica, como triptófano, fenfluramina y fentanilo, agonistas de la 5-HT, o la medicina a base de hierbas de San Juan (*Hypericum perforatum*) deberá ser realizada con precaución y evitada en la medida de lo posible debido al potencial de interacción farmacodinámica.

**Prolongación de QTc/Torsade de Pointes** – Se han informado casos de prolongación de QTc y torsade de pointes (TdP) durante el uso posterior a la comercialización de la sertralina. La mayoría de los casos informados ocurrió en pacientes con otros factores de riesgo para prolongación de QTc/TdP. Por lo tanto, debe utilizarse la sertralina con precaución en pacientes con factores de riesgo para prolongación de QTc.

**Cambio entre Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina, Antidepresivos o Antiobsesivos** – La experiencia controlada referente al tiempo óptimo para cambiar de fármacos ISRS, antidepresivos o anti-obsesivos a sertralina es limitada. Habrá de ejercerse un juicio médico prudente y cuidadoso cuando se hace el cambio, en especial de agentes de acción prolongada como la fluoxetina. No se ha establecido la duración del período de limpieza apropiado para hacer el cambio de un ISRS a otro.

**Activación de manía/hipomanía** – Durante las pruebas previas al mercadeo, se presentaron hipomanía o manía aproximadamente en 0,4% de los pacientes tratados con sertralina. También se ha informado la activación de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor tratados con otros fármacos antidepresivos y anti-obsesivos que se encuentran en el mercado.

**Convulsiones** – Las convulsiones son un riesgo potencial con los fármacos antidepresivos y anti-obsesivos. Se informaron convulsiones en aproximadamente 0,08% de los pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para la depresión. No se informó de convulsiones en pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para el pánico. Durante el programa de desarrollo para el TOC, cuatro de aproximadamente 1.800 pacientes expuestos a sertralina experimentaron convulsiones (aproximadamente 0,2%). Tres de estos pacientes eran adolescentes, dos tenían un trastorno convulsivo y uno 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 un trastorno convulsivo, se deberá evitar su uso en pacientes con epilepsia inestable; los pacientes con epilepsia deben someterse a estrecha vigilancia. Se deberá suspender el uso de la sertralina en cualquier paciente que presente convulsiones.

**Suicidio/ideas suicidas o empeoramiento clínico** - Todos los pacientes tratados con sertralina, en particular aquellos en alto riesgo, deben monitorearse de manera adecuada y observarse estrechamente en relación con un empeoramiento clínico e ideas suicidas. Debe animarse a los pacientes, a sus familias y a las personas que los atienden a estar alerta en relación con la

necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento suicida o ideas o cambios inusuales en el comportamiento, especialmente al inicio de la terapia o durante cualquier cambio en la dosis o régimen de dosificación. El riesgo de intentos suicidas debe considerarse, especialmente en pacientes deprimidos y debe suministrarse la cantidad más pequeña del medicamento, consistente con el buen manejo del paciente para reducir el riesgo de sobredosificación.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de otros desórdenes psiquiátricos y estos desórdenes son en sí mismos fuertes factores predictivos de posible suicidio. Análisis conjuntos de estudios de corto plazo controlados con placebo, de medicamentos antidepressivos (SSRI y otros) mostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes (en edades entre 18 a 24 años) con depresión mayor y otros desórdenes psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de suicidio con antidepressivos en comparación con placebo en adultos de más de 24 años de edad; hubo una reducción en el riesgo de suicidio con antidepressivos en comparación con placebo en adultos de 65 años de edad y mayores.

**Sangrado anormal/Hemorragia** – Existen reportes de anomalías de sangrado cutáneo tales como equimosis y púrpura con los ISRSs. Se aconseja proceder con cautela en los pacientes que tomen ISRSs, particularmente de manera concomitante con fármacos que se sabe que afectan la función plaquetaria (ej.: Antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepressivos tricíclicos, aspirina y fármacos antiinflamatorios no esteroideos [AINEs], así como en los sujetos con antecedentes de trastornos de sangrado (véase la sección **4.5. - Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**).

**Hiponatremia** – Se puede presentar hiponatremia como resultado del tratamiento con ISRSs o inhibidores de la recaptación de norepinefrina serotonina (IRSNs) incluyendo sertralina. En muchos casos, la hiponatremia parece ser resultado de un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SSIHA). Se han consignado casos de niveles séricos de sodio inferiores a 110 mmol/l. Es factible que los pacientes ancianos presenten un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con ISRSs y IRSNs. Asimismo, los sujetos que estén tomando diuréticos y presenten depleción de volumen por cualquier otro motivo también pueden presentar un mayor riesgo (véase la sección **4.2. - Posología y método de administración**: Uso en ancianos). Será preciso considerar la suspensión de sertralina en los individuos con hiponatremia sintomática e instituir la intervención médica apropiada. Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen cefalea, dificultad para concentrarse, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad que pudiera ocasionar caídas. Los signos y síntomas asociados con casos más graves y/o agudos han incluido alucinación, síncope, convulsión, coma, paro respiratorio y muerte.

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

**Fracturas de huesos** - Los estudios epidemiológicos muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en los pacientes que reciben inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) incluyendo sertralina. El mecanismo que conduce a este riesgo no se entiende completamente.

**Uso en insuficiencia hepática** – La sertralina es extensamente metabolizada por el hígado. Un estudio de farmacocinética de dosis múltiples en sujetos con cirrosis leve estable demostró una prolongación de la vida media de eliminación y un aumento de aproximadamente el triple en el ABC y la C<sub>máx</sub> en comparación con sujetos normales. Entre los dos grupos se observaron diferencias no significativas en la unión a las proteínas plasmáticas. El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática deberá ser abordado con precaución. En pacientes con deterioro de la función hepática se deberá usar una dosis más baja o menos frecuente.

**Uso en insuficiencia renal** – La sertralina se metaboliza extensamente. La excreción de fármaco sin cambios por la orina es una ruta menor de eliminación. En estudios con 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 las dosis múltiples (ABC<sub>0-24</sub> o C<sub>máx</sub>.) no difirieron en grado significativo al de los controles. Las vidas medias fueron similares y no hubo diferencias en la unión a las proteínas plasmáticas en los grupos estudiados. Este estudio indica que, como es de esperarse de la baja excreción renal de la sertralina, la dosificación de la sertralina no tiene que ajustarse con base en el grado de deterioro de la función renal.

**Diabetes / Pérdida de control glicémico** – Nuevos casos de inicio de diabetes mellitus han sido reportados en pacientes tratados con ISRS incluyendo Sertralina. La pérdida de control de la glicemia que incluye tanto hiperglicemia como hipoglicemia también ha sido reportada en pacientes con y sin diabetes preexistente. Los pacientes por lo tanto deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de fluctuaciones de la glicemia. 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** - Resultados falsos-positivos en pruebas de inmunoensayo en orina para detección de benzodiazepinas han sido reportados en pacientes tratados con sertralina. Esto se debe a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Resultados falsos-positivos se pueden esperar durante varios días tras la interrupción del tratamiento con sertralina. Pruebas de confirmación, tales como la cromatografía de gases / espectrometría de masas, distinguen la sertralina de las benzodiazepinas.

**Glaucoma de ángulo cerrado** - ISRS incluso sertralina pueden tener un efecto sobre el tamaño de la pupila que resulta en midriasis. Este efecto midriático tiene el potencial de estrechar el ángulo ocular, resultando en un aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes predispuestos. Sertralina por lo tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o con historia de glaucoma.

**Uso en niños y adolescentes** - Solamente existe evidencia clínica limitada en relación con datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes, incluidos los efectos sobre el crecimiento, la maduración sexual y los desarrollos cognitivo y de comportamiento (véase la sección **5.3.** – **Datos de seguridad preclínica**). Los médicos deben monitorear a los pacientes pediátricos en tratamiento a largo plazo en busca de anormalidades en el crecimiento y el desarrollo.

#### **4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**

**Inhibidores de la monoamino oxidasa** – Véanse las secciones 4.3. – **Contraindicaciones** y 4.4. – **Advertencias y precauciones especiales para el uso.**

**Pimozide** – Se ha demostrado un aumento de los niveles de pimozide en un estudio con dosis única baja de pimozide (2 mg) y administración conjunta de sertralina. Este incremento de los niveles no se asoció con cambios en el electrocardiograma (ECG). Aunque se desconoce el mecanismo de esta interacción, debido al estrecho índice terapéutico del pimozide, está contraindicada la administración concomitante de sertralina y pimozide.

**Sertralina en concentrado oral y disulfiram** – Mientras que niveles séricos de disulfiram persistan o la actividad de la acetaldéhidó deshidrogenasa esté disminuida, la ingestión de etanol dará lugar a una reacción adversa. Dependiendo de la función hepática, este efecto puede todavía estar presente hasta dos semanas después de la última dosis, aunque una semana es la duración de acción más típica con las dosis convencionales. En consecuencia, la sertralina en concentrado oral no se debe usar en combinación con disulfiram o dentro de los 14 días siguientes a la suspensión de tratamiento con disulfiram (véanse las secciones 4.3. – **Contraindicaciones** y 4.4. – **Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

**Medicamentos que prolongan el intervalo QTc** - El riesgo de prolongación de QTc y/o arritmias ventriculares (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 para el uso**).

**Depresores del SNC y alcohol** – La administración conjunta de sertralina 200 mg por día no potenció los efectos de alcohol, carbamazepina, haloperidol o fenitoína sobre el desempeño cognitivo y psicomotor en sujetos sanos; sin embargo, 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 produjo un incremento del temblor en comparación con el placebo, lo cual indica una posible interacción farmacodinámica. Cuando se administran conjuntamente sertralina y medicaciones como el litio, que pueden actuar a través de mecanismos serotoninérgicos, los pacientes deben someterse a estrecha vigilancia.

**Fenitoína** – Un estudio controlado con placebo en voluntarios normales sugiere 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 fenitoína luego de la iniciación de la terapia con sertralina, con ajustes adecuados de la dosis de fenitoína. Además, la administración conjunta de fenitoína puede causar una reducción de los niveles plasmáticos de sertralina.

**Sumatriptán** – Ha habido raros informes posteriores al mercadeo que describen pacientes con debilidad, hiperreflexia, incoordinación, confusión, ansiedad y agitación luego del uso de sertralina y sumatriptán. Si clínicamente está justificado el tratamiento concomitante de sertralina

y sumatriptán, se aconseja la estrecha observación del paciente (véase la sección 4.4. – **Advertencias y precauciones especiales para el uso:** Otros Fármacos Serotoninérgicos).

**Otros fármacos serotoninérgicos** – Véase la sección 4.4. – **Advertencias y precauciones especiales para el uso;** ver también fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina y Síndrome Serotoninérgico.

**Fármacos unidos a las proteínas** – Dado que la sertralina se une a las proteínas plasmáticas, se debe tener en mente el potencial de interacción de la sertralina con otros fármacos unidos 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 Warfarina y Otras interacciones medicamentosas).

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

**Otras interacciones medicamentosas** – Se han llevado a cabo estudios formales de interacción medicamentosa con sertralina. La administración conjunta de sertralina 200 mg día con diazepam o tolbutamida produjo pequeños cambios estadísticamente significativos en algunos parámetros farmacocinéticos. La administración conjunta con cimetidina ocasionó una disminución sustancial de la depuración de la sertralina. Se desconoce el significado clínico de estos cambios. La sertralina no tuvo efecto sobre la actividad bloqueadora beta-adrenérgica del atenolol. No se observó interacción de la sertralina 200 mg día con la glibenclamida o la digoxina.

**Terapia electro convulsiva** – No se han hecho estudios clínicos para establecer los riesgos o beneficios del uso combinado de terapia electro convulsiva (TEC) y sertralina.

**Fármacos metabolizados por el citocromo P450 2D6** – Existe variabilidad entre los antidepresivos, sobre el grado en el cual inhiben la actividad de la isoenzima citocromo P450 (CYP) 2D6. La importancia clínica de esto depende del grado de inhibición y el índice terapéutico del fármaco administrado conjuntamente. Los sustratos del CYP 2D6 que tienen un índice terapéutico estrecho incluyen los antidepresivos tricíclicos (ATC) y los antiarrítmicos de clase 1C como propafenona y flecainida. En los estudios formales de interacción, la dosificación crónica con sertralina 50 mg día mostró mínima elevación (media 23% a 37%) de los niveles plasmáticos en estado de equilibrio 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* demostraron que la administración crónica de sertralina 200 mg día no inhibe la 6-β hidroxilación mediada por el CYP 3A3/4 del cortisol endógeno o el metabolismo de la carbamazepina o la terfenadina. Además, la administración crónica de la

sertralina 50 mg no inhibe el metabolismo del alprazolam mediado por CYP 3A3/4. Los datos sugieren 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 la sertralina 200 mg día sobre las concentraciones plasmáticas de la tolbutamida, la fenitoína y warfarina sugiere que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante de CYP 2C9 (véanse las subsecciones Otras interacciones medicamentosas, Fenitoína y Warfarina).

#### CYP 2C19

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

#### CYP 1A2

Los estudios *in vitro* indican que la sertralina tiene poco o ningún potencial inhibitorio sobre CYP 1A2.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### **Embarazo**

Se han realizado estudios de reproducción en ratas y conejos en dosis de hasta aproximadamente 20 veces y 10 veces la máxima dosis humana diaria en mg/kg, respectivamente. No hubo evidencia de teratogenicidad en ningún nivel de dosificación. Sin embargo, en el nivel de dosificación correspondiente a aproximadamente 2,5 a 10 veces la máxima dosis humana diaria en mg/kg, la sertralina se asoció con una demora de la osificación en los fetos, probablemente secundaria a efectos en las madres.

Hubo una disminución de la supervivencia neonatal luego de la administración de sertralina a las madres en dosis de aproximadamente cinco veces la dosis humana diaria máxima en mg/kg. Se han descrito efectos similares sobre la supervivencia neonatal con otros medicamentos 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 son predictores de la respuesta humana, la sertralina sólo se usará durante el embarazo si los beneficios percibidos superan a los riesgos.

Si la sertralina se usa durante el embarazo o la lactancia, el médico debería estar al tanto que síntomas incluyendo aquellos compatibles con reacciones de abstinencia, , han sido reportados en algunos recién nacidos cuyas madres habían estado tomando antidepresivos de tipo ISRS, incluida la sertralina.

Las mujeres con potencial reproductor deberán emplear un método anticonceptivo adecuado si están tomando sertralina.

La exposición durante la última etapa del embarazo a los ISRS puede propiciar un mayor riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN). La HPPRN ocurre en un 1 a 2 por cada 1.000 nacidos vivos en la población general y se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad neonatal. En un estudio retrospectivo caso-control de 377 mujeres cuyos hijos nacieron con HPPRN y 836 mujeres cuyos bebés nacieron sanos, el riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar persistente fue aproximadamente seis veces mayor para los lactantes expuestos a los ISRS después de la semana 20 de gestación en comparación con los bebés que no habían estado expuestos a antidepresivos durante el embarazo. Un estudio de 831.324 niños nacidos en Suecia en 1997 a 2005 encontró una proporción de riesgo de hipertensión pulmonar persistente del 2,4 (IC 95%, 1.2 a 4.3) asociado con el uso materno reportado por la paciente de ISRS "a principios del embarazo" y un cociente de riesgo HPPRN de 3,6 (IC 95%, 1.2 a 8.3) asociado con una combinación de uso materno informado por la paciente de ISRS" en el embarazo temprano "y una prescripción de ISRS antenatal "al final del embarazo".

### **Lactancia**

En estudios aislados en pequeños números de madres lactantes y sus bebés se encontraron niveles desdeñables o indetectables de sertralina en el suero del bebé, si bien los niveles en la leche materna estuvieron más concentrados que en el suero materno. El uso en madres que amamantan no se recomienda a menos que, a juicio del facultativo, el beneficio supere al riesgo.

### **Fertilidad**

No hay datos de ensayos clínicos sobre la fertilidad. En estudios con animales, no se observaron efectos sobre los parámetros de fertilidad (véase también la sección **5.3. -Datos de seguridad preclínica**).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria**

Los estudios de farmacología clínica han demostrado que la sertralina no tiene efecto sobre el desempeño psicomotor. No obstante, dado que los fármacos psicotrópicos pueden afectar las destrezas mentales o físicas necesarias para llevar a cabo tareas potencialmente peligrosas como conducir un vehículo u operar maquinarias, se deberá advertir al paciente en este sentido.

## **4.8 Efectos indeseables**

**Tabla de reacciones adversas**

<b>Grupo de órganos y sistemas</b>	<b>Muy común (≥1/10)</b>	<b>Común (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Poco común (≥1/1000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10,000 a &lt;1/1000)</b>	<b>Frecuencia desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)</b>
Trastornos de la sangre y sistema linfático				Leucopenia* <sup>§</sup> trombocitopenia* <sup>§</sup>	
Trastornos del sistema inmune			<i>Hipersensibilidad</i> *	Reacción anafilactoide*	

**Tabla de reacciones adversas**

<b>Grupo de órganos y sistemas</b>	<b>Muy común (≥1/10)</b>	<b>Común (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Poco común (≥1/1000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10,000 a &lt;1/1000)</b>	<b>Frecuencia desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)</b>
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo*	<i>Secreción inadecuada de la hormona antidiurética*<sup>§</sup>, hiperprolactinemia*<sup>§</sup></i>	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		<i>Disminución del apetito, aumento del apetito*</i>		Diabetes mellitus*, hiponatremia* <sup>§</sup> , hipoglicemia*, hiperglicemia* <sup>§</sup>	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Síntoma depresivo*, disminución de la libido*, agitación*, ansiedad*	Alucinaciones*, agresión*, humor eufórico*, estado de confusión*, bruxismo*	<i>Trastorno psicótico*<sup>§</sup>, pesadillas*<sup>§</sup></i>	
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, mareos, cefalea*	Parestesia*, hipertonia*, temblores, contracciones musculares involuntarias*	Coma*, convulsiones*, síncope*, <i>trastorno extrapiramidal*</i> , hiperquinesia*, acatisia*, migraña*, hipoestesia*	Síndrome de la serotonina* <sup>§</sup> , distonía* <sup>§</sup>	
Trastornos oculares		<i>Alteración visual*</i>	Midriasis*, edema periorbital*		
Trastornos del oído y laberinto		Tinnitus*			
Trastornos cardíacos		Palpitaciones*	Taquicardia*	Torsade de Pointes* <sup>§</sup>	
Trastornos vasculares		Sofocos*	<i>Hemorragia*</i> , hipertensión*,	<i>Vasoconstricción cerebral*<sup>§</sup></i> (incluida vasoconstricción cerebral reversible y síndrome de Call-Fleming)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezos*	Broncoespasmo*, epistaxis*		
Trastornos Gastro-intestinales	Diarrea, boca seca, náuseas	Vómitos*, dolor abdominal*, estreñimiento*, dispepsia	<i>Hemorragia gastrointestinal*</i>	Pancreatitis* <sup>§</sup>	
Trastornos hepatobiliares				<i>Lesión del hígado*<sup>§</sup></i>	

**Tabla de reacciones adversas**

<b>Grupo de órganos y sistemas</b>	<b>Muy común (≥1/10)</b>	<b>Común (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Poco común (≥1/1000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10,000 a &lt;1/1000)</b>	<b>Frecuencia desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)</b>
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Erupción*, <i>Hiperhidrosis</i>	Urticaria*, púrpura*, prurito*, alopecia*	<i>Necrólisis epidérmica tóxica</i> *§, síndrome de Stevens-Johnson*§, angioedema*§, <i>erupción exfoliativa</i> *, reacción cutánea de fotosensibilidad*§	
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo		Artralgia*	<i>Espasmos musculares</i> *	<i>Trismus</i> *§	
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria*, incontinencia urinaria *	<i>Hematuria</i> * enuresis*§	
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	<i>Trastorno de eyaculación</i>	Disfunción sexual, <i>menstruación irregular</i> *		Priapismo*, galactorrea* ginecomastia*§,	
Trastornos generales y trastornos en el lugar de la administración	Fatiga*	Dolor torácico*, malestar*	<i>Alteración de la marcha</i> *, <i>edema facial</i> *, <i>edema periférico</i> *, <i>pirexia</i> *, <i>astenia</i> *	<i>Síndrome de abstinencia del medicamento</i> *§	
Pruebas complementarias			<i>Aumento de alanina aminotransferasa</i> *, <i>aumento de aspartato aminotransferasa</i> *, disminución de peso *, aumento de peso * <i>prueba de laboratorio anormal</i> *	QT de electrocardiograma prolongado*§, <i>prueba de función de plaquetas anormal</i> *§, <i>aumento de colesterol en sangre</i> *	
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento				<i>Fractura</i> *	

\* - RAM identificada después del mercadeo.

§ - Frecuencia de RAM calculada mediante “La regla de 3/n”.

## 4.9 Sobredosis

La sertralina tiene un margen de seguridad que depende de la población de pacientes y/o de la medicación concomitante. Se ha hablado de fallecimientos con sobredosis de sertralina, sola o en combinación con otros fármacos o alcohol. En consecuencia, cualquier sobredosificación debe ser tratada de forma radical.

Los síntomas de la sobredosis incluyen efectos secundarios mediados por la serotonina como electrocardiograma con QT prolongado, TdP, somnolencia, trastornos gastrointestinales (como náuseas y vómito), taquicardia, temblor, agitación y mareo. Se ha informado coma con menor frecuencia.

No existe un antídoto específico para la sertralina. Se debe establecer y mantener una vía aérea y asegurar la oxigenación y ventilación adecuadas, si es necesario. El carbón activado, que se puede usar con un catártico, puede ser tan o más efectivo que el lavado gástrico y se debe considerar para el tratamiento de la sobredosis. No se recomienda la inducción del vómito. Se recomienda el monitoreo cardíaco 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 ofrezcan algún beneficio.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

La sertralina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de serotonina (5-HT) por las neuronas *in vitro*, el resultado de lo cual es la potenciación de los efectos de la 5-HT en los animales. Sus efectos sobre la recaptación neuronal de norepinefrina y dopamina son leves. En dosis clínicas, la sertralina bloquea la recaptación de la serotonina en las plaquetas humanas. Está desprovista de actividad estimulante, sedante o anticolinérgica o de cardiotoxicidad en los animales. En estudios controlados en voluntarios normales, la sertralina no causó sedación ni interfirió con el desempeño psicomotor. De acuerdo con su inhibición selectiva de la recaptación de 5-HT, la sertralina no refuerza la actividad catecolaminérgica. La sertralina no tiene afinidad por los receptores muscarínicos (colinérgicos), serotoninérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos, de ácido gamma-aminobutírico (GABA, por sus siglas en inglés) o de benzodiazepinas. La administración crónica de sertralina en animales se asoció con regulación descendente de los receptores cerebrales de norepinefrina igual que se había observado con otros fármacos antidepresivos y antiobsesivos clínicamente efectivos.

La sertralina no ha demostrado potencial para abuso. En un estudio aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, del riesgo comparativo de abuso de sertralina, alprazolam y d-anfetamina en seres humanos, la sertralina no produjo efectos subjetivos positivos que indicaran potencial para abuso. En contraposición, los sujetos dieron tanto al alprazolam como a la d-anfetamina calificaciones significativamente más altas que al placebo en las medidas de gusto por el fármaco, euforia y potencial de abuso. La sertralina no produjo ni la estimulación ni la ansiedad que se

asocian con la d-anfetamina o la sedación y la alteración psicomotriz que se asocian con el alprazolam. La sertralina no funciona como reforzador positivo en monos rhesus entrenados para la auto-administración de cocaína y tampoco sustituye como estímulo discriminador ya sea a la d-anfetamina o al pentobarbital en monos rhesus.

## **Estudios clínicos**

### **Trastorno depresivo mayor**

Se llevó a cabo un estudio con 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 a 200 mg/día. Estos pacientes (N = 295) se asignaron aleatoriamente a una fase de continuación de 44 semanas doble-ciego con sertralina 50 mg/día a 200 mg/día o con placebo. Se observó una tasa de recaída más baja en grado estadísticamente significativo en los pacientes con sertralina comparado con los del grupo placebo. La dosis promedio de los que completaron el estudio fue de 70 mg/día.

### **Trastorno obsesivo-compulsivo**

En un estudio a largo plazo, los pacientes que cumplieron los criterios de TOC del DSM-III-R que habían respondido durante un estudio simple ciego de 52 semanas de duración con sertralina 50 mg/día a 200 mg/día (n = 224) se asignaron aleatoriamente a continuar con sertralina o sustitución con placebo hasta por 28 semanas de observación para abandono a causa de 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 durante las siguientes 28 semanas comparadas con los que recibieron placebo. Este patrón quedó demostrado en sujetos de ambos sexos.

### **Trastorno de pánico**

En un estudio a largo plazo, los pacientes que cumplían los criterios de trastorno de pánico del DSM-III-R que habían respondido en un estudio abierto de 52 semanas de duración con sertralina 50 mg/día a 200 mg/día (n = 183) se asignaron aleatoriamente para continuar con sertralina o sustituir con placebo durante 28 semanas para la observación de abandono a causa de 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 comparadas con los que recibieron placebo. Este patrón quedó demostrado en pacientes de ambos sexos.

### **Trastorno de estrés postraumático**

En un estudio a largo plazo, los pacientes que cumplían los criterios de TEPT del DSM-III-R que habían respondido durante un estudio abierto de 24 semanas de duración con sertralina 50 mg/día a 200 mg/día (n = 96) fueron asignados aleatoriamente a continuar con sertralina o sustituir con placebo hasta por 28 semanas para la observación de recaídas. Los pacientes que recibieron tratamiento continuado con sertralina experimentaron tasas de recaída significativamente más bajas en las siguientes 28 semanas que los que recibieron placebo. Este patrón quedó demostrado en pacientes de ambos sexos.

### **Fobia social (Trastorno de ansiedad social)**

En un estudio de prevención de recaídas de fobia social, los pacientes calificados como

respondedores al final de un estudio multicéntrico, de dosis flexible de 20 semanas de duración en el que se comparó sertralina (50 mg/día a 200 mg/día) con placebo, fueron reasignados aleatoriamente durante otras 24 semanas ya sea a continuar con sertralina (en dosis de 50 mg/día a 200 mg/día) o sustituir con placebo, en tanto que los que habían sido calificados como respondedores con placebo siguieron con placebo. Los pacientes que continuaron tratamiento con sertralina experimentaron una tasa de recaída estadísticamente más baja en este estudio de 24 semanas que los pacientes asignados aleatoriamente a tratamiento de sustitución con placebo.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La sertralina exhibe una farmacocinética proporcional a la dosis en el intervalo de 50 mg a 200 mg. En la especie humana, luego de una dosis diaria oral en el intervalo de 50 mg a 200 mg durante 14 días, las concentraciones plasmáticas pico (C<sub>máx.</sub>) de sertralina se presentan alrededor de 4,5 a 8,4 horas después de la dosis.

El perfil farmacocinético bien sea en adolescentes o ancianos no difiere en grado significativo del de los adultos entre 18 y 65 años de edad. La vida media de la sertralina en hombres y mujeres jóvenes y ancianos fluctúa entre 22 y 36 horas. En concordancia con la vida media de eliminación terminal, existe una acumulación de aproximadamente el doble hasta las concentraciones del estado de equilibrio, las cuales se alcanzan después de una semana de dosificación una vez al día. Aproximadamente 98% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas. Los estudios en animales indican que la sertralina tiene un volumen de distribución aparente grande. Se ha demostrado que la farmacocinética de la sertralina en niños con TOC es comparable a la de adultos (aunque los niños metabolizan la sertralina con eficiencia ligeramente mayor). Sin embargo, es aconsejable dar dosis menores a los niños, dados sus menores pesos corporales (en especial entre los 6-12 años de edad), con el fin de evitar niveles plasmáticos excesivos.

La sertralina sufre extenso metabolismo hepático de primer paso. El principal metabolito en el plasma, la N-desmetilsertralina, es sustancialmente menos activo (cerca de 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 la especie humana y los metabolitos resultantes se excretan por las heces y la orina en cantidades iguales. En orina sólo se excreta una pequeña cantidad (<0,2%) de sertralina sin cambios.

Dado que la biodisponibilidad de la sertralina en cápsulas aumenta en presencia de alimentos, se recomienda administrar las cápsulas de sertralina con las comidas.

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

## 5.3 Datos de seguridad preclínica

Los extensos estudios de evaluación de seguridad crónica en animales muestran que la sertralina en general es bien tolerada a dosis que son múltiples apreciables de las clínicamente efectivas.

También se ha demostrado que la sertralina está desprovista de efectos mutagénicos.

### **Estudios en animales jóvenes**

En un estudio de toxicología en ratas Sprague-Dawley jóvenes, se administró un rango de dosis orales de 0, 10, 40 u 80 mg/kg/día de sertralina a ratas machos y hembras en los días 21 hasta 56 después del nacimiento, con una fase de recuperación sin dosificación hasta el día 196 después del nacimiento. La administración de 80 mg/kg de sertralina a machos y hembras en los días 21 a 56 después del nacimiento dio como resultado deshidratación, cromorrinorrea y un incremento reducido del peso corporal promedio. Además, ocurrieron también sibilancias, postura encorvada y reducción en el consumo de alimento en ratas machos a las que se administraron 80 mg/kg/día. Ocurrieron demoras en la maduración sexual en los machos (80 mg/kg/día) y en las hembras ( $\geq 10$  mg/kg/día), pero a pesar de este hallazgo, no hubo efectos relacionados con la sertralina sobre ninguno de los criterios de valoración evaluados en los machos (pesos de los órganos, apareamiento y fertilidad, movilidad del esperma o concentración del esperma), ni en las hembras (ciclo de estrógeno, apareamiento y fertilidad, o parámetros ováricos y uterinos). No hubo efectos relacionados con la sertralina sobre ningún parámetro de comportamiento (aprendizaje y memoria, respuesta auditiva y actividad locomotora) en los machos, con una disminución de la respuesta auditiva ocurrida en las hembras a 40 y 80 mg/kg/día. No hubo efectos relacionados con la sertralina sobre la longitud del fémur, el peso cerebral, necropsia macroscópica u observaciones microscópicas en cualquier nivel de dosificación en machos o hembras. En machos jóvenes, la dosis (máxima) sin efecto adverso observado (NOAEL) para toxicidad general fue de 40 mg/kg/día (correlacionado con un  $C_{max}$  de 262 ng/mL y con un  $AUC_{0-t}$  de 3170 ng•hr/mL el día 56 posterior al nacimiento).

En hembras jóvenes no pudo establecerse el NOAEL con base en las demoras en la maduración sexual que ocurrieron a  $\geq 10$  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**

En dos estudios realizados en ratas, la evidencia colectiva no mostró un efecto sobre parámetros de fertilidad.

## **6. DETALLES FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Fosfato de calcio dibásico dihidratado, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, glicolato sódico de almidón, estearato de magnesio, polietilenglicol, polisorbato, dióxido de titanio y agua purificada.

### **6.2 Incompatibilidades**

N/A

### **6.3 Vida útil**

Los datos actuales de estabilidad para los comprimidos soportan una vida útil de 3 años.

#### **6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento**

Almacénese a temperaturas inferiores de 30 °C.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

*Zoloft 50 mg*: Blíster de polietileno blanco y aluminio y/o blíster de PVC/ foil de aluminio, en estuche de cartón.

*Zoloft 100 mg*: Blíster de PVC blanco-opaco / foil de aluminio, en estuche de cartón.

#### **6.6 Precauciones especiales para la eliminación y otras formas de manipulación**

N/A