



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento de Producto: Clorhidrato de Sertralina, Tabletas, Cápsulas

Documento de Producto No.: CDS versiones 21.0

Fecha de Última Revisión: 17 de Octubre del 2016

Reemplaza: 20 de febrero de 2015 y 9 de marzo de 2015

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

ALTRULINE*

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

La sertralina está disponible en tabletas recubiertas para la administración oral que contienen clorhidrato de sertralina equivalente a 25 mg y 50 mg de sertralina y en cápsulas que contienen clorhidrato de sertralina equivalente a 100 mg^{1,2}.

Altruline 100mg cápsulas contiene 140, 12 mg de lactosa anhidra y 45 mg de almidón de maíz.

No todas las presentaciones se encuentran disponibles en cada país.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas y cápsulas^{1,2,3}.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

La sertralina está indicada para el tratamiento de los síntomas de la depresión, incluyendo depresión acompañada por síntomas de ansiedad, en pacientes con o sin antecedentes de manía^{4,5,6,7,8,9}. Después de una respuesta satisfactoria, el continuar con la terapia de sertralina ha sido eficaz en la prevención de la recaída del episodio inicial de depresión o de la recurrencia de nuevos episodios depresivos^{10,11}.

La sertralina está indicada en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC)^{12,13,14,15}. Después de la respuesta inicial, la sertralina ha sido asociada con una eficacia sostenida, seguridad y tolerancia hasta por dos años en el tratamiento de TOC²¹².

La sertralina está indicada para el tratamiento de pacientes pediátricos con TOC¹⁶.

La sertralina está indicada para el tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia¹⁷. Después de la respuesta satisfactoria, la continuación con la terapia de sertralina es efectiva para prevenir la recaída del episodio inicial de trastorno de pánico²¹³.

La sertralina está indicada para el tratamiento del trastorno de estrés postraumático (TEPT)¹⁶⁵. Después de la respuesta satisfactoria, la continuación con la terapia de sertralina es efectiva para prevenir la recaída del episodio inicial de TEPT²¹⁴.

La sertralina está indicada para el tratamiento de la fobia social (trastornos de ansiedad social)²¹⁵. Luego de una satisfactoria respuesta, la terapia continua con sertralina es efectiva para prevenir la recaída del episodio inicial de fobia social²¹⁶.

La sertralina está indicada en el tratamiento del trastorno disfórico pre-menstrual en mujeres adultas²²⁴.

4.2 Posología y método de administración

La sertralina debe ser administrada una vez al día, en la mañana o por la noche¹⁸.

Las tabletas de sertralina pueden administrarse con o sin alimentos¹⁹. Las cápsulas de sertralina deben ser administradas con alimentos¹⁹.

Tratamiento inicial

Depresión y TOC

El tratamiento de sertralina debe ser administrado a una dosis de 50 mg/día^{4,5,20,21}.

Trastorno de pánico, TEPT y fobia social²¹⁵

La terapia debe iniciarse con 25 mg/día. Después de una semana, la dosis debe incrementarse a 50 mg una vez al día. Este régimen de dosificación ha demostrado reducir la frecuencia de los efectos secundarios tempranos que emergen con el tratamiento, característicos del trastorno del pánico^{17,165}.

Trastorno disfórico pre-menstrual

El tratamiento debe iniciarse a una dosis de 50 mg/día, durante el ciclo menstrual o limitado a la fase lútea del ciclo menstrual, dependiendo de la evaluación del médico²²⁴.

Titulación

Todas las indicaciones

Los pacientes que no responden a una dosis de 50 mg pueden beneficiarse de aumentos en la dosis. Los cambios en la dosis deben hacerse a intervalos de por lo menos una semana, hasta un máximo de 200 mg/día^{4,12,16,17,22,23,165}.

Los cambios en la dosis no deben efectuarse con más frecuencia que una vez a la semana debido a la vida media de eliminación de 24 horas de la sertralina¹⁶⁵.

El inicio del efecto terapéutico puede ser visto en el transcurso de 7 días. Sin embargo, períodos más prolongados son usualmente necesarios para demostrar una respuesta terapéutica, especialmente en TOC^{12,17,24,165}.

Mantenimiento

La dosificación durante la terapia a largo plazo debe mantenerse al nivel efectivo más bajo, con ajustes adicionales subsecuentes dependiendo de la respuesta terapéutica^{12,17,23,165}.

Uso en niños

La seguridad y eficacia de sertralina han sido establecidas en pacientes pediátricos con TOC con edades de 6 a 17 años. La administración de sertralina en pacientes pediátricos con TOC (con edades de 13 a 17 años) debería comenzar con 50 mg/día. La terapia para los pacientes pediátricos con TOC (con edades de 6 a 12 años) debería iniciarse con 25 mg/día, aumentando a 50 mg/día después de una semana. Las dosis posteriores pueden aumentarse en caso de falta de respuesta, con incrementos de 50 mg/día, hasta un máximo de 200 mg/día, según sea necesario. En un estudio clínico en pacientes de 6 a 17 años con depresión o TOC, la sertralina pareció tener un perfil farmacocinético similar al encontrado en adultos. Sin embargo, los pesos corporales de los niños, generalmente más bajos que los pesos de los adultos, deben tomarse en consideración al aumentar la dosis de 50 mg, con el fin de evitar dosificaciones excesivas^{16,25}.

Titulación en niños y adolescentes

La sertralina tiene una vida media de eliminación de aproximadamente un día; los cambios en la dosis deben ocurrir a intervalos no menores de una semana¹⁶.

Uso en adultos mayores

El mismo rango de dosis que en pacientes más jóvenes puede utilizarse en los adultos mayores. Más de 700 adultos mayores >65 años han participado en estudios clínicos que han demostrado la eficacia de sertralina en esta población de pacientes^{26,27,28,29}. El patrón y la incidencia de las reacciones adversas en estos pacientes fueron similares a los observados en pacientes más jóvenes²².

Uso en insuficiencia hepática

El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe ser abordado con precaución. Debe usarse una dosis menor o menos frecuente en pacientes con daño hepático³⁰ (véase la sección **4.4 – Advertencias especiales y precauciones para el uso**).

Uso en insuficiencia renal

Sertralina es extensamente metabolizada. La excreción del fármaco intacto por la orina es una ruta menor de eliminación. Es de esperarse que por la baja excreción renal de sertralina, no sea necesario ajustar la dosis con base en el grado de daño renal^{30,31,32} (véase la sección **4.4. – Advertencias especiales y precauciones para el uso**).

Cambio hacia o desde tratamientos con inhibidores de la monoamino oxidasa

IMAOs- Al menos 14 días deben mediar entre la discontinuación de un IMAO y el inicio de la terapia con sertralina. A su vez, 14 días deben mediar entre la suspensión del tratamiento con sertralina y el inicio de una terapia con un IMAO²²⁴.

Tratamiento de mujeres durante el tercer trimestre de embarazo

Los neonatos expuestos a sertralina u otros ISRSs o ISRNs, avanzado en el tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requieren hospitalización, soporte respiratorio y alimentación por medio de sonda (Ver precauciones). Cuando se trate una mujer durante el tercer trimestre de embarazo, el médico debe evaluar cuidadosamente el riesgo beneficio del tratamiento con sertralina. El médico debe considerar la reducción²²⁴.

Descontinuación del tratamiento con Altruline

Se han reportado síntomas asociados a la suspensión del tratamiento con Altruline u otros ISRSs e ISRNs (Ver precauciones). Los pacientes deben ser monitoreados al discontinuar el tratamiento. Se recomienda una reducción gradual siempre que sea posible. Si aparecen síntomas de intolerancia luego de una disminución en la dosis o luego del cese del tratamiento, entonces se debe considerar una reducción de la dosis. Subsecuentemente, el médico puede seguir disminuyendo la dosis pero de una forma más gradual²²⁴.

4.3. Contraindicaciones

La sertralina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sertralina³³.

El uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) está contraindicado (véase la sección **4.4 – Advertencias especiales y precauciones de uso**)³⁴.

El uso concomitante en pacientes que toman pimozida está contraindicado (véase la sección **4.5 – Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**)²¹⁷.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para su 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 cambio de 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 triptanos y fentanil y sus análogos tramadol, dextrometorfan, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina)²³³, con fármacos que deterioran 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^{224,227} (véase la sección **4.3 – Contraindicaciones**).

Inhibidores de la monoamino oxidasa

Se han reportado casos de reacciones serias, a veces fatales¹⁹⁰, en pacientes que recibieron sertralina en combinación con un IMAO²²², incluyendo el IMAO selectivo selegilina, el IMAO reversible moclobemida, y fármacos IMAO, por ejemplo: linezolid (un antibiótico que es un IMAO reversible no selectivo) y azul de metileno^{220,231}. Algunos casos se presentaron con características que asemejan al SS, cuyos síntomas incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autónoma con posibles fluctuaciones rápidas de signos vitales, cambios en el estado mental que comprenden confusión, irritabilidad y agitación extrema que pueden llegar a delirio y coma. Por lo tanto, la sertralina no debe ser usada en combinación con un IMAO, ni en un plazo menor de los 14 días posteriores a la suspensión del tratamiento con estos fármacos. En forma similar, deberán transcurrir al menos 14 días después de haber

suspendido el tratamiento con sertralina para iniciar la administración de un IMAO^{4,5,34,36,37}. (Véase la sección **4.3 – Contraindicaciones**).

Otros fármacos serotoninérgicos

La coadministración de sertralina con otros fármacos que aumentan los efectos de la neurotransmisión serotoninérgica, como el triptófano, la fenfluramina, fentanilo u agonistas 5-HT³⁸ o el medicamento herbolario hierba de San Juan (*hypericum perforatum*)²²² deben tratarse con precaución y evitarse cuando sea posible, debido al potencial de interacción farmacodinámica (véase la sección **4.5 – Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**)²¹⁰.

Prolongación QTc, torsade de pointes

Se han informado casos de prolongación QTc, torsade de pointes (TdP) durante el uso posterior a la comercialización de sertralina. La mayoría de los informes ocurrió en pacientes con otros factores de riesgo de prolongación QTc/TdP. Por lo tanto, la sertralina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de prolongación QTc²³⁵.

Cambio de los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos o antiobsesivos

Existe experiencia controlada limitada con respecto al período óptimo de cambio de los fármacos ISRS, antidepresivos o antiobsesivos a la sertralina. Deberá ponerse en práctica un juicio médico prudente y tener cuidado cuando se hace el cambio, particularmente desde agentes de acción prolongada como la fluoxetina. No se ha establecido la duración del período de lavado que debe intervenir antes de pasar de un ISRS a otro³³.

Activación de manía/ hipomanía

Durante los ensayos previos a la comercialización, se presentó hipomanía o manía en aproximadamente 0.4% de los pacientes tratados con sertralina. También se ha informado de la activación de la manía/ hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor, tratados con otros medicamentos antidepresivos y antiobsesivos disponibles en el mercado³⁹.

Convulsiones

Las convulsiones son un riesgo potencial con fármacos antidepresivos y antiobsesivos⁴⁰. Se reportaron convulsiones en aproximadamente 0.08% de los pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para depresión⁴¹. No se reportaron convulsiones en los pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para pánico¹⁷. Durante el programa de desarrollo para TOC, cuatro de

aproximadamente 1,800 pacientes expuestos a la sertralina experimentaron convulsiones (aproximadamente 0.2%)⁴². Tres de estos pacientes eran adolescentes, dos con trastorno de convulsión y uno con historia familiar de trastorno de convulsión, ninguno de los cuales estaba recibiendo un medicamento anticonvulsivo⁴². En todos estos casos, la relación con la terapia de sertralina fue incierta⁴². Puesto que la sertralina no se ha evaluado en pacientes con algún trastorno convulsivo, ésta deberá evitarse en pacientes con epilepsia inestable y deberá vigilarse cuidadosamente a los pacientes con epilepsia controlada⁴². La sertralina debe suspenderse en cualquier paciente que desarrolle convulsiones⁴².

Suicidio, pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

Todos los pacientes tratados con sertralina, en particular aquellos de alto riesgo, deben vigilarse 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 pacientes²³⁴.

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 recaptación de serotonina, ISRS, y otros) demostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes (edades de 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 de 24 y más años de edad; hubo una reducción en el riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 y más años²³⁴.

Todos los pacientes pediátricos que sean tratados con antidepresivos para cualquier indicación deben ser observados de cerca para detectar el empeoramiento clínico, actitud suicida o cambios inusuales de comportamiento, especialmente durante los primeros meses de tratamiento, cuando hay cambios en la dosis, ya sea aumentos o disminuciones. Los pacientes adultos también deben ser observados de cerca.

Sangrado anormal/hemorragia

Se han reportado anomalías en el sangrado con ISRS, desde equimosis y púrpura hasta hemorragias potencialmente mortales²³³. Se recomienda tener precaución con pacientes que están tomando ISRS, particularmente en el uso

concomitante de fármacos que se conoce afectan la función plaquetaria (por ej., antipsicóticos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, la aspirina y los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos [AINES] así como en pacientes con una historia de trastornos de sangrado²²² (véase la sección **4.5 – Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**).

Hiponatremia

La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con ISRS o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRN) incluyendo la sertralina. En muchos casos, la hiponatremia parece ser el resultado de un síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH). Se han reportado casos de niveles de sodio sérico por debajo de 110 mmol/L. Los pacientes de edad avanzada pueden tener mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con ISRS o ISRN. También los pacientes que toman diuréticos o que de alguna otra forma presentan depleción del volumen pueden tener un mayor riesgo (véase la sección **4.2 – Posología y método de administración**: Uso en adultos mayores). Se debe considerar la discontinuación de sertralina en pacientes con hiponatremia sintomática y debe instituirse una intervención médica apropiada. Los signos y síntomas de la hiponatremia incluyen cefalea, dificultad para concentrarse, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad lo cual puede conducir a caídas. Los signos y síntomas asociados con los casos más severos y/o agudos han incluido alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte²²².

Debido a la comorbilidad bien establecida entre TOC y la depresión, el trastorno de pánico y la depresión, TEPT y la depresión, y la fobia social y la depresión²¹⁵, deben observarse las mismas precauciones observadas cuando se tratan pacientes con depresión al tratar pacientes con TOC, trastornos de pánico, TEPT o fobia social^{192,193,215}.

Fracturas óseas

Estudios epidemiológicos demuestran un riesgo aumentado de fracturas óseas en pacientes que reciben inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRSs) incluyendo sertralina. El mecanismo que conlleva a este riesgo no se comprende completamente²³⁰.

Uso en insuficiencia hepática

La sertralina se metaboliza extensamente por el hígado^{43,44,45}. Un estudio farmacocinético con dosis múltiples, en sujetos con cirrosis leve, estable, demostró una vida media de eliminación prolongada y un ABC y C_{max} aproximadamente tres veces mayores, en comparación con individuos normales. No hubo diferencias significativas en la fijación de proteínas plasmáticas observada entre los dos grupos⁴⁶. El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe ser abordado con

precaución. Deberá usarse una dosis más baja o menos frecuente en pacientes con deterioro hepático³⁰.

Uso en insuficiencia renal

La sertralina se metaboliza extensamente. La excreción del fármaco intacto en la orina es una ruta menor de eliminación³⁰. En estudios de pacientes con deterioro renal leve a moderado (aclaramiento de creatinina de 30-60 ml/min) o con deterioro renal moderado a severa (aclaramiento de creatinina de 10-29 ml/min), los parámetros farmacocinéticos de dosis diversas (ABC_{0-24} ó C_{max}), no fueron significativamente diferentes, en comparación con los controles. Las vidas medias fueron similares y no hubo diferencias en la fijación a proteínas plasmáticas en todos los grupos estudiados. Este estudio indica que, como se esperaba de la baja excreción renal de la sertralina, la dosificación de ésta no tiene que ajustarse con base en el grado de deterioro renal³².

Pérdida de peso

La pérdida significativa de peso puede ser un efecto indeseable como resultado del tratamiento con Sertralina para algunos pacientes, pero en promedio, los pacientes en estudios, han presentado una pérdida de 1 a 2 onzas de peso en comparación con pequeños cambios con placebo. Es raro que los pacientes deban discontinuar el tratamiento por pérdida de peso²²⁴.

Descontinuación del tratamiento con Altruline

Se han observado eventos espontáneos que ocurren al discontinuar la sertralina u otros ISRS o ISRN, particularmente cuando es de forma abrupta, que incluyen los siguientes: disforia, irritabilidad, agitación, mareos, disturbios sensoriales (e.j.: parestesias como sensación de shock eléctrico), ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio e hipomanía. Mientras que estos síntomas por lo general son autolimitados, se han reportado síntomas serios al discontinuar el tratamiento²²⁴.

Los pacientes deben ser monitoreados cuando se discontinua el tratamiento con Altruline. Se recomienda una suspensión gradual más que un cese abrupto, siempre que sea posible. Si aparecen síntomas de intolerancia se debe considerar una reducción de la dosis. Subsecuentemente, el médico puede seguir disminuyendo la dosis pero de una forma más gradual²²⁴.

Sangrado anormal

Se han reportado episodios de sangrado en pacientes tratados con drogas psicotrópicas que interfieren con la recaptación de serotonina. Subsecuentemente estudios epidemiológicos, ambos de tipo caso-control y de cohorte, han demostrado una asociación entre el uso de drogas psicotrópicas que interfieren con la recaptación de

serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal. A pesar de que estos estudios se enfocaron en el sangrado gastrointestinal superior, hay una razón para que creer que el sangrado en otros lugares también puede ser similarmente potenciado²²⁴.

Débil efecto uricosúrico

La sertralina está asociada con una disminución del ácido úrico de aproximadamente 7%. El significado clínico de este débil efecto uricosúrico es desconocido²²⁴.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes

La experiencia clínica de sertralina con enfermedades asociadas es limitada. Se recomienda precaución al utilizar sertralina en pacientes con enfermedades o condiciones que pueden afectar el metabolismo o la respuesta hemodinámica²²⁴.

Pacientes con historial de infarto del miocardio o enfermedad cardíaca inestable se excluyeron de los estudios clínicos durante los ensayos de pre-mercado. Sin embargo, los electrocardiogramas de 774 pacientes que recibieron sertralina en un estudio a doble ciego fueron evaluados y la información indicó que sertralina no está asociado con el desarrollo de anomalías significativas en el ECG²²⁴.

Función de las plaquetas

Se han presentado pocos reportes de alteración en la función de las plaquetas y/o resultados anormales en estudios de laboratorio en pacientes tomando sertralina, no es claro si la sertralina tiene un rol causal²²⁴.

Información para pacientes

Los profesionales en la salud le deben informar al paciente, a sus familias o responsables acerca de los beneficios y los riesgos asociados con el tratamiento de Altruline y deben aconsejarlos en cuanto a su uso²²⁴.

Los pacientes deben ser advertidos en cuanto a lo siguiente:

Empeoramiento clínico o riesgo de suicidio

Los pacientes, sus familias o responsables deben ser alertados en cuanto a la aparición de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresión, impulsividad, hipomanía, manía, otros cambios inusuales en el comportamiento, empeoramiento de la depresión, ideas suicidas, especialmente en pacientes mayores durante el tratamiento con antidepresivos y cuando la dosis es ajustada hacia arriba o hacia abajo. Las familias o encargados de los pacientes deben ser alertados que deben observar la aparición de estos síntomas diariamente, ya que los cambios pueden ser abruptos. Estos cambios deben ser indicados al profesional de la salud, especialmente

si son severos, esto puede estar asociado a un incremento del pensamiento suicida y comportamiento y puede indicar la necesidad de un monitoreo y la posibilidad de cambios en la dosis²²⁴.

Los pacientes deben ser informados de que a pesar de que el Altruline ha demostrado que los sujetos normales pueden realizar las tareas que requieren habilidades mentales y motoras complejas en los experimentos de laboratorio, las drogas que actúan a nivel del sistema nervioso central pueden afectar a los individuos. Por lo tanto, los pacientes deben ser informados que hasta que no aprendan como responden al Altruline, deben realizar de forma cuidadosa las actividades cuando requieran de estar alerta, tales como manejar un carro y operar maquinaria²²⁴.

Los pacientes deben ser informados que deben tener cuidado al utilizar de forma concomitante el Altruline y los AINES no selectivos, aspirina y otras drogas que afecten la coagulación ya que la combinación de drogas psicotrópicas que interfieren con la recaptación de serotonina y estos agentes han sido asociados con un incremento en el riesgo de sangrado²²⁴.

Los pacientes deben ser informados que a pesar de que el Altruline no ha mostrado en experimentos con sujetos normales el incrementar la falla motora o mental causada por el alcohol, el uso concomitante de Altruline y alcohol no se recomienda²²⁴.

Los pacientes deben ser advertidos que aunque ninguna interacción adversa entre Altruline y los productos OTC es conocido el riesgo potencial existe. Por lo que el uso de cualquier producto OTC debe ser iniciado cautelosamente de acuerdo con las direcciones de uso para los productos OTC²²⁴.

Las mujeres deben advertir a su médico si quedan embarazadas o intentan estarlo durante la terapia²²⁴.

Las pacientes deben indicar a su médico si están amamantando.

Diabetes / Pérdida de control glucémico

Los casos de nuevo inicio de diabetes mellitus han sido reportados en pacientes tratados con ISRS como Altruline. Pérdida de control de la glucemia que incluye tanto la hiperglucemia y la hipoglucemia se ha observado también en pacientes con y sin diabetes pre-existente. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las fluctuaciones de la glucosa. Los pacientes diabéticos sobre todo debe tener su control de la glucemia estrecha vigilancia, pues sus dosis de insulina y / o concomitante de drogas hipoglucemiantes orales puede ser necesario un ajuste²²⁷.

Pruebas de laboratorio

Falsos positivos en exámenes de detección de benzodiazepinas por inmunoensayo han sido reportados en pacientes que tomaron sertralina. Esto debido a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Los falsos positivos se pueden esperar durante varios días después de suspender el tratamiento con sertralina. Pruebas de confirmación como cromatografía de gases/espectrometría de masas podrían distinguir sertralina de benzodiazepinas.

Glaucoma de ángulo cerrado

ISRS, incluida la sertralina, puede tener un efecto sobre el tamaño de la pupila que da como resultado el efecto de midriasis. Este efecto midriático tiene el potencial para reducir el ángulo del ojo que resulta en aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes predispuestos. La sertralina por lo tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o de la historia de glaucoma²²⁹.

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 (véase la sección **5.3 – Datos de seguridad preclínica**). Los médicos deben monitorear a los pacientes pediátricos con tratamiento a largo plazo en busca de anomalías en el crecimiento y el desarrollo²³⁶.

Otras

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Inhibidores de la monoamino oxidasa

(Véase las secciones **4.3 – Contraindicaciones** y **4.4 Precauciones especiales y advertencias para el uso**).

Pimozida

El aumento en los niveles de pimozida se ha demostrado en un estudio de una dosis baja única de pimozida (2 mg) con la coadministración de sertralina²¹⁷. Estos

aumentos en los niveles no estuvieron asociados a cambios en el electrocardiograma (EKG)²¹⁷. Aunque se desconoce el mecanismo de esta interacción, debido al limitado índice terapéutico de pimozida, la administración concomitante de sertralina y pimozida está contraindicada²¹⁷.

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc

El riesgo de prolongación de QTc y/o de arritmias ventriculares (por ejemplo, TdP) aumenta con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc (por ejemplo, algunos antipsicóticos y antibióticos)²³⁵ (véase la sección **4.4 – Advertencias especiales y precauciones para el uso**).

Medicamentos depresores del SNC y alcohol

La coadministración de 200 mg diarios de sertralina no potenció los efectos del alcohol, carbamazepina, haloperidol o fenitoína sobre la capacidad cognoscitiva o psicomotora en personas saludables. Sin embargo, no se recomienda el uso concomitante de sertralina y alcohol^{47,48,49,50}.

Litio

En estudios controlados con placebo, llevados a cabo en voluntarios sanos la coadministración de litio con sertralina no alteró significativamente la farmacocinética del litio; sin embargo, produjo un aumento en el temblor, en relación con placebo, indicando una posible interacción farmacocinética. Cuando se coadministre la sertralina con medicamentos, tales como el litio, el cual puede actuar vía mecanismos serotoninérgicos, los pacientes deben ser monitorizados apropiadamente^{51,52}.

Fenitoína

Un ensayo controlado con placebo en voluntarios sanos sugiere que la administración crónica de 200 mg/día de sertralina no produce una inhibición clínicamente importante del metabolismo de la fenitoína. Sin embargo, se recomienda que las concentraciones de fenitoína en el plasma sean monitorizadas después del inicio de la terapia con sertralina, con ajustes apropiados en la dosis de fenitoína^{50,53}. Además, la coadministración de fenitoína puede causar una reducción de los niveles plasmáticos de sertralina²¹⁸.

Sumatriptan

Se han presentado reportes poco usuales, posteriores a la comercialización que describen pacientes con debilidad, hiperreflexia, descoordinación, confusión, ansiedad y agitación después del uso de sertralina y sumatriptan. Se aconseja una observación apropiada del paciente, en caso de justificarse clínicamente el tratamiento concomitante con sertralina y sumatriptan³⁸ (véase la sección **4.4 – Precauciones especiales y advertencias para el uso**).

Otros fármacos serotoninérgicos

(Véase la sección 4.4 – **Precauciones especiales y advertencias para el uso**; véase también Fentanilo y sus análogos tramadol, dextrometorfan, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina y síndrome de la serotonina)²³³.

Fármacos que se fijan a proteínas

Dado que la sertralina se fija a las proteínas del plasma, debe considerarse la posibilidad de interacción con otras drogas que se fijan a las proteínas plasmáticas³³. Sin embargo, en tres estudios formales de interacción con diazepam⁵⁴, tolbutamida⁵⁵ y warfarina⁵⁶, respectivamente, la sertralina no mostró efectos significativos sobre la fijación a proteínas del sustrato (véase las subsecciones Warfarina y Otras interacciones medicamentosas).

Warfarina

La coadministración de 200 mg al día de sertralina con warfarina, produjo un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo en el tiempo de protrombina, cuyo significado clínico se desconoce. Por lo tanto, deberá vigilarse cuidadosamente el tiempo de protrombina cuando se inicie o suspenda el tratamiento con sertralina (véase la subsección *CYP 2C9*)^{57,58}.

Otras interacciones medicamentosas

Se han realizado estudios formales de interacción de fármacos con sertralina. La coadministración de 200 mg al día de sertralina con diazepam o tolbutamida produjo cambios pequeños, pero estadísticamente significativos en algunos parámetros farmacocinéticos^{59,60,61,62}. La coadministración con cimetidina causó una disminución sustancial en el aclaramiento de la sertralina. Se desconoce el significado clínico de estos cambios⁶³. La sertralina no tuvo efectos sobre la capacidad beta-adrenérgica de bloqueo del atenolol⁶⁴. No se observaron interacciones de sertralina en dosis de 200 mg al día con glibenclamida^{61,65} o digoxina.^{66,67,68}

Terapia electroconvulsiva

No existen estudios clínicos que establezcan los riesgos o beneficios del uso combinado de la terapia electroconvulsiva (TEC) y sertralina.

Fármacos metabolizados a través de 2D6 del citocromo P-450

Existe una variabilidad entre los antidepresivos en la medida en que éstos inhiben la actividad de la isoenzima (CYP) 2D6 del citocromo P450. La importancia clínica de esto depende de la extensión de la inhibición y del índice terapéutico del fármaco

coadministrado. Los sustratos CYP 2D6 con un índice terapéutico limitado incluyen a los antidepresivos tricíclicos (ATC) y a los antiarrítmicos clase IC, como propafenona y flecainida. En estudios formales de interacción, la dosificación crónica 50 mg al día de sertralina, mostró una elevación mínima (media 23% a 37%) de los niveles plasmáticos de desipramina en estado de equilibrio (un marcador de la actividad de la isoenzima CYP 2D6)^{69,70,71,72}.

Fármacos metabolizados por otras enzimas del 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 200 mg al día de sertralina no inhibe la hidroxilación 6-β, mediada por CYP3A3/4, del cortisol⁷³ endógeno o del metabolismo de la carbamazepina⁷⁴ o terfenadina⁷⁵. Además, la administración crónica de 50 mg al día de sertralina no inhibe el metabolismo de alprazolam⁷⁶ mediado por la CYP 3A3/4. Los datos sugieren que la sertralina no es un inhibidor clínicamente significativo de la CYP 3A3/4.

CYP 2C9

La ausencia aparente de efectos clínicamente significativos de la administración crónica de 200 mg al día de sertralina sobre las concentraciones plasmáticas de tolbutamida⁵⁵, fenitoína⁷⁷ y warfarina^{56,57,58} sugieren que la sertralina no es un inhibidor clínicamente significativo de la CYP 2C9 (véase las subsecciones Otras interacciones medicamentosas, Fenitoína y Warfarina).

CYP 2C19

La ausencia aparente de efectos clínicamente significativos de la administración crónica de 200 mg al día de sertralina sobre las concentraciones plasmáticas de diazepam sugiere que la sertralina no es un inhibidor clínicamente significativo de la CYP 2C19⁵⁴ (véase la subsección Otras interacciones medicamentosas).

CYP 1A2

Los estudios *in vitro* indican que la sertralina tiene poco o ningún potencial de inhibir la CYP 1A2^{78,79}.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se han efectuado estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis hasta de aproximadamente 20 veces y 10 veces la dosificación mg/kg máxima diaria humana,

respectivamente^{80,81,82,83,84}. No hubo evidencias de teratogenicidad en ningún nivel de dosis^{80,81,82,83,84}. Al nivel de dosis correspondiente aproximadamente de 2.5 a 10 veces la dosis mg/kg máxima diaria en seres humanos, sin embargo, sertralina estuvo asociada con un retardo en la dosificación de los fetos, probablemente secundaria a los efectos sobre las membranas^{82,83}.

Hubo una reducción en la supervivencia neonatal después de la administración materna de sertralina a dosis aproximadamente cinco veces la dosis en mg/kg máxima humana^{85,86}. Se han descrito efectos similares en cuanto a supervivencia neonatal para otros medicamentos antidepresivos. Se desconoce la importancia clínica de estos efectos.

No existen estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales, no son siempre predictivos de la respuesta humana, la sertralina deberá utilizarse durante el embarazo, sólo si los beneficios esperados sobrepasan los riesgos³³.

Si la sertralina es utilizada durante el embarazo y/o lactancia, el médico deberá estar enterado del reporte de síntomas posteriores a la comercialización, incluyendo aquellos compatibles con las reacciones de retiro que se han reportado en algunos neonatos cuyas madres han recibido antidepresivos tipo ISRS entre ellos sertralina^{90,91,92,93,94,95}.

Sertralina debe utilizarse con precaución en el último trimestre de embarazo y en los primeros 6 meses de lactancia bajo estricta vigilancia médica.

Las mujeres con potencial de embarazo deben emplear métodos anticonceptivos adecuados, si están tomando sertralina³³.

La exposición a ISRS durante una etapa tardía del embarazo puede tener un mayor riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN). HPPRN se produce cada 1 a 2 por 1000 nacidos vivos en la población en general y se asocia con una sustancial morbilidad y mortalidad neonatal. En un estudio retrospectivo controlado con casos de 377 mujeres cuyos bebés nacieron con HPPRN y 836 mujeres cuyos bebés nacieron saludables, el riesgo de desarrollar HPPRN fue aproximadamente seis veces más alto para los bebés expuestos a ISRS después de la semana 20 de gestación en comparación con bebés que no sufrieron exposición a antidepresivos durante el embarazo²²¹. Un estudio de 831,324 bebés nacidos en Suecia durante el periodo 1997 a 2005 encontró una proporción de riesgo HPPRN de 2.4 (95% CI 1.2 a 4.3) asociado con el uso materno de ISRS informado por pacientes durante el “comienzo del embarazo”, y una proporción de riesgo de HPPRN de 3.6 (95% CI 1.2 a 8.3) asociado con una combinación de uso de ISRS materno informado por pacientes durante el “comienzo del embarazo” y prescripción de ISRS antenatal al “final del embarazo”²²⁶.

Lactancia

Estudios aislados en pequeñas cantidades de madres lactantes y sus hijos indicaron niveles insignificantes o indetectables de sertralina en el suero de los infantes, aunque los niveles en la leche materna estuvieron más concentrados que el suero materno. No se recomienda el uso en madres lactantes a menos que, a juicio del médico, los beneficios superen los riesgos^{33,87,88,89}.

Fertilidad

No hay datos de ensayos clínicos sobre la fertilidad. En estudios en animales, no se observó efecto alguno sobre los parámetros de fertilidad^{238,243} (véase también la sección 5.3 – Información de seguridad preclínica).

4.7 Efectos sobre la habilidad para manejar y usar máquinas

Los estudios de farmacología clínica han demostrado que la sertralina no tiene ningún efecto sobre el desempeño psicomotor^{47,96,97}. Sin embargo, como los fármacos psicotrópicos pueden deteriorar las habilidades mentales o físicas requeridas para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas, como el manejo de un auto u operación de maquinaria, debe advertirse al paciente según el caso³³.

4.8 Efectos indeseables

El perfil de efectos secundarios comunmente observados en los estudios a doble ciego, controlados con placebo en pacientes con TOC⁹⁸, trastorno de pánico¹⁰⁰, TPET, y fobia social²¹⁵ fue similar al observado en los ensayos clínicos en pacientes con depresión^{98,100}.

Tabla de reacciones adversas²³⁷

Grupo de órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 to <1/10)	Poco frecuentes (≥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				Leucopenia* ^{§132} trombocitopenia* [§] 131, 133	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilida d* ^{103, 211}	Reacción anafiloide* ¹⁶⁶	
Trastornos endócrinos			Hipotiroidismo* ¹ 28	Secreción inapropiada de la hormona antidiurética* ^{§173} , Hiperprolactinemi a* ^{§127}	
Trastornos del metabolismo y la		Disminución del apetito, ¹¹		Diabetes mellitus* ²²⁷ ,	

Tabla de reacciones adversas²³⁷

Grupo de órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 to <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raro (≥1/10,000 a <1/1000)	Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
nutrición		98, 99, aumento del apetito* ¹⁷⁴		hiponatremia* ^{§135} , hipoglucemia* ²²⁷ , hiperglucemia* ^{§227}	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio ^{11, 98, 99}	Síntomas de depresión* ¹⁴⁰ , disminución de la libido* ^{179, 180} , agitación* ¹³⁷ , ansiedad* ¹³⁹	Alucinación* ¹⁴¹ , agresión* ¹³⁸ , euforia* ¹⁷⁸ , estado de confusión* ^{124, 125} , bruxismo* ¹²¹	Trastorno psicótico* ^{§142} , pesadilla* ^{§181}	
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia ^{11, 98, 99} , mareos ^{11, 98, 99} , dolor de cabeza* ¹¹⁶	Parestesia* ¹²² , hipertonia* ^{120, 219} , tremor ^{11, 98, 99} , contracciones musculares involuntarias* ¹⁷¹	Coma* ¹¹⁴ , convulsión* ¹¹⁵ , síncope* ¹¹² , trastorno extrapiramidal* ^{118, 119, 120, 121, 229} , hiperkinesia* ¹¹⁹ , acatisia* ²²⁹ , migraña* ¹¹⁷ , hipoestesia* ¹²³	Síndrome serotoninérgico* ^{§124, 125} , distonía* ^{§229}	
Trastornos oculares		Disminución de la visión* ¹⁸⁹	Midriasis* ¹⁰¹ , edema periorbitario* ¹¹¹		
Trastornos auditivos y del laberinto		Tinnitus* ¹⁷⁶			
Trastornos cardíacos		Palpitaciones* ¹¹⁰	Taquicardia* ¹¹³	Torsade de Pointes* ^{§235}	
Trastornos vasculares		Sofocón* ¹⁰⁷	Hemorragia* ¹³¹ , hipertensión* ¹⁰⁹	Vasoconstricción cerebral* ^{§229} (incluso síndrome de vasoconstricción cerebral reversible y síndrome de Call-Fleming)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		Bostezo* ¹⁸²	Broncoespasmo* ¹⁴⁴ , epistaxis* ¹³¹		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^{11, 98, 99} , sequedad bucal ^{11, 98, 99} , náuseas ^{11, 98, 99}	Vómitos* ¹²⁹ , dolor abdominal* ¹²⁹ , estreñimiento* ¹⁷⁵ , dispepsia ^{11, 98, 99}	Hemorragia gastrointestinal* ¹³¹	Pancreatitis* ^{§130}	

Tabla de reacciones adversas²³⁷

Grupo de órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 to <1/10)	Poco frecuentes (≥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 hepato biliares				Lesión hepática* ^{§134}	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Erupción* ¹⁴⁷ , hiperhidrosis ^{11, 98, 99}	Urticaria* ¹⁸⁷ , purpura* ¹²⁹ , prurito* ¹⁸⁴ , alopecia* ¹⁴⁵	Necrólisis epidérmica tóxica* ^{§186} , síndrome de Stevens-Johnson* ^{§185} , angioedema* ^{§146} , Erupción exfoliativa* ¹⁹¹ , fotosensibilidad reacción en la piel* ^{§183}	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos		Artralgia* ¹⁷⁷	Espasmos musculares* ²¹⁹	Trismus* ^{§244}	
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria* ¹⁴⁹ , incontinencia urinaria* ¹⁸⁸	Hematuria* ¹³¹ , enuresis* ^{§223}	
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas	Falla en la eyaculación ^{11, 98, 99}	Disfunción sexual ^{11, 98, 99} , menstruación irregular* ¹⁴³		Priapismo* ¹⁰² , galactorrea* ¹²⁶ , ginecomastia* ^{§172}	
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fatiga* ¹⁰⁵	Dolor en el pecho* ¹⁰⁸ , malestar* ¹⁶⁷	Alteración en la marcha* ¹¹⁸ , edema facial* ¹⁴⁸ , edema periférico* ¹⁷⁰ , pirexia* ¹⁰⁶ , astenia* ¹⁰⁴	Síndrome de abstinencia del medicamento* ^{§150}	
Investigaciones			Aumento de alanina aminotransferasa* ¹³⁴ , aumento de aspartato aminotransferasa* ¹³⁴ , disminución de peso* ¹⁶⁸ , aumento de peso* ¹⁶⁹ , prueba de laboratorio anormal* ¹²⁹	QT prolongado en el electrocardiograma* ^{§235} , prueba de función plaquetaria anormal* ^{§131} , aumento de colesterol en sangre* ¹³⁶	

Tabla de reacciones adversas²³⁷

Grupo de órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 to <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raro (≥1/10,000 a <1/1000)	Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones procedimentales				Fractura* ²³⁰	

* - RAM identificada postcomercialización

§ - Frecuencia de RAM estimada 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 han reportado muertes por sobredosis que comprometen a la sertralina, sola o en combinación con otros fármacos y/o alcohol²³². Por esta razón, cualquier sobredosificación debe tratarse en forma agresiva¹⁵². Los síntomas de sobredosis incluyen efectos adversos mediados por la serotonina, como QT prolongado en el electrocardiograma, torsade de pointes,²³⁵ somnolencia, alteraciones gastrointestinales (como náuseas y vómito), taquicardia, temblor, agitación y mareos. El efecto menos frecuentemente reportado fue coma^{153,232}.

No hay antidotos específicos para la sertralina. Se debe establecer y mantener una vía aérea y asegurar la oxigenación y ventilación adecuada, en caso necesario. El carbón activado, que puede ser usado con un catártico, puede ser tan efectivo o más que el lavado gástrico, por lo que debe tomarse en consideración cuando se trate de una sobredosis. No se recomienda la inducción de emesis. Se recomienda un monitoreo de los signos vitales y cardiacos, en conjunto con medidas generales de soporte y sintomáticas. Debido al gran volumen de distribución de la sertralina, la diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión o transfusión probablemente no sean de beneficio^{241,242}.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina. Código ATC: N06AB06

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Sertralina es un inhibidor potente y selectivo de la captación neuronal de serotonina (5-HT), *in vitro*, lo cual resulta en una potenciación de los efectos de la 5-HT, en animales^{154,155,194}. Tiene sólo unos efectos muy débiles sobre la recaptación neuronal de norepinefrina y dopamina^{154,200}. A dosis clínicas, la sertralina bloquea la captación de serotonina en las plaquetas del ser humano¹⁹⁵. La sertralina está desprovista de actividad estimulante, sedante o anticolinérgica o cardiotoxicidad en animales^{154,155}. En estudios controlados, en voluntarios normales, la sertralina no causó sedación ni tampoco interfirió con la capacidad psicomotora⁹⁶. De acuerdo con su inhibición selectiva de la captación de 5-HT, la sertralina no aumenta la actividad catecolaminérgica^{154,155,196}. La sertralina no tiene afinidad por los receptores muscarínicos (colinérgicos), serotoninérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos, de ácido gamma-aminobutírico (GABA), ni de las benzodiazepinas^{154,197}. La administración crónica de sertralina en animales estuvo asociada con una regulación a la baja de los receptores cerebrales de norepinefrina, tal como se observa con otros medicamentos antidepresivos y antiobsesivos clínicamente eficaces^{154,198,199}.

La sertralina no ha demostrado potencial de abuso. En un estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, sobre el riesgo de dependencia comparativa de sertralina, alprazolam y d-anfetamina en humanos, la sertralina no produjo efectos positivos subjetivos, indicativos de potencial de abuso. Por el contrario, los sujetos evaluaron, tanto el alprazolam como la d-anfetamina, significativamente más alto que al placebo, con las medidas de gusto por el medicamento, euforia y potencial de abuso. La sertralina no produjo ni la estimulación ni la ansiedad asociada con d-anfetamina o la sedación y el deterioro psicomotor, asociado con el alprazolam. La sertralina no funciona como un refuerzo positivo, en monos rhesus, entrenados para autoadministrarse cocaína, ni tampoco sustituye, a manera de estímulo discriminatorio, a la d-anfetamina o al pentobarbital en monos rhesus^{157,158}.

Ensayos clínicos

Trastorno depresivo mayor

Se realizó un estudio que involucró a pacientes ambulatorios deprimidos que habían respondido para el final de una fase inicial de tratamiento abierto de ocho semanas con 50 mg/día a 200 mg/día de sertralina²²⁰. Estos pacientes (N = 295) fueron aleatorizados para continuar por 44 semanas con 50 mg/día a 200 mg/día de sertralina o placebo a doble ciego²²⁰. Se observó una tasa de recidiva significativa y estadísticamente más baja en los pacientes que tomaron sertralina, en comparación con los que recibieron placebo.²²⁰ La dosis media para los pacientes que completaron fue de 70 mg/día²²⁰.

Trastorno obsesivo compulsivo

En un estudio a largo plazo, los pacientes que cumplieron con los criterios de la DSM-III-R para TOC que habían respondido durante un ensayo de 52 semanas a simple ciego con 50 mg/día a 200 mg/día de sertralina (n = 224) fueron aleatorizados para continuar con sertralina o para la sustitución de placebo hasta 28 semanas de observación por discontinuación debido a recidiva o respuesta clínica insuficiente²¹². Los pacientes que recibieron el tratamiento continuo con sertralina experimentaron una tasa significativamente más baja de interrupción debido a recidiva o respuesta clínica insuficiente, en las 28 semanas posteriores, en comparación con aquellos que recibieron placebo.²¹² Este patrón fue demostrado en sujetos de ambos sexos²¹².

Trastorno de pánico

En un estudio a largo plazo, los pacientes que cumplieron con los criterios de la DSM-III-R para trastorno de pánico que habían respondido durante un ensayo abierto de 52 semanas con 50 mg/día a 200 mg/día (n = 183) de sertralina fueron aleatorizados para continuar con sertralina o para la sustitución de placebo hasta 28 semanas de observación por discontinuación debido a recidiva o respuesta clínica insuficiente²¹³. Los pacientes que recibieron el tratamiento continuo con sertralina experimentaron una tasa significativamente más baja de interrupción debido a recidiva o respuesta clínica insuficiente, en las 28 semanas posteriores, en comparación con aquellos que recibieron placebo²¹³. Este patrón fue demostrado en sujetos de ambos sexos²¹³.

Trastorno de estrés postraumático

En un estudio a largo plazo, los pacientes que cumplieron con los criterios de la DSM-III-R para TEPT que habían respondido durante un ensayo abierto de 24 semanas con 50 mg/día a 200 mg/día de sertralina (n = 96) fueron aleatorizados para continuar con sertralina o para la sustitución de placebo hasta 28 semanas de observación por recidiva.²¹⁴ Los pacientes que recibieron el tratamiento continuo con sertralina experimentaron tasas significativamente más bajas de recidiva en las 28 semanas posteriores, en comparación con aquellos que recibieron placebo²¹⁴. Este patrón fue demostrado en sujetos de ambos sexos²¹⁴.

Fobia social (trastorno de ansiedad social)

En un estudio para prevención de la recaída de fobia social, los pacientes que respondieron al final de un estudio de dosis flexible, multicéntrico, comparativo de sertralina (50 mg/día a 200 mg/día) con placebo de 20 semanas, fueron aleatorizados nuevamente para un curso adicional de 24 semanas, ya sea para continuar con el tratamiento de sertralina (50 mg/día a 200 mg/día), o sustitución por placebo, mientras que los que respondieron a placebo, se mantuvieron con placebo.²¹⁶ Los pacientes que continuaron tratados con sertralina experimentaron una tasa de recaída estadística y

significativamente más bajo en este estudio de 24 semanas que los pacientes aleatorizados al tratamiento de sustitución por placebo²¹⁶.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Sertralina exhibe una farmacocinética proporcional a la dosis dentro del rango de 50 mg a 200 mg¹⁵⁹. En el hombre, después de la dosificación única diaria por vía oral, en dosis dentro del rango 50 mg a 200 mg por 14 días, las concentraciones plasmáticas pico (C_{max}) de sertralina se produjeron alrededor de 4.5 a 8.4 horas después de la dosificación^{160,161,162,201,202}. El perfil farmacocinético, tanto en los adolescentes como en adultos mayores no es significativamente diferente al de adultos entre los 18 y 65 años²⁵. La vida media de la sertralina, para hombres y mujeres jóvenes y ancianos, oscila de 22 a 36 horas^{161,202,203,204}. Consistente con la vida media de eliminación terminal, existe una acumulación de aproximadamente el doble hasta alcanzar concentraciones del estado en equilibrio, el cual se obtiene después de una semana de dosificación única diaria^{159,161}. Aproximadamente el 98% de la droga circulante está fijada a las proteínas del plasma.²⁰⁵ Los estudios en animales indican que la sertralina tiene un volumen de distribución aparente de grandes dimensiones.¹⁵⁹ La farmacocinética de sertralina en pacientes pediátricos con TOC ha demostrado ser comparable con adultos (a pesar de que los pacientes pediátricos metabolizan la sertralina con una eficiencia ligeramente mayor).¹⁶ Sin embargo, pueden recomendarse dosis más bajas en pacientes pediátricos, debido a sus pesos corporales más bajos (especialmente para pacientes de 6 y 12 años de edad), con el propósito de evitar niveles plasmáticos excesivos¹⁶.

La sertralina sufre un extenso metabolismo hepático de primer paso¹⁵⁹. El principal metabolito en el plasma, la N-desmetilsertralina, es substancialmente menos activo (cerca de 20 veces) que la sertralina, *in vitro*, y no existen evidencias de actividad, *in vivo*, en los modelos de depresión^{206,207}. La vida media de la N-desmetilsertralina se encuentra en el rango de 62 a 104 horas^{161,204}. Tanto la sertralina como la N-desmetilsertralina se metabolizan extensamente en el hombre y los metabolitos resultantes se excretan por las heces y la orina en cantidades iguales^{162,208}. Solo una pequeña cantidad (<0.2%) de sertralina inalterada se excreta por la orina^{161,202,209}.

El alimento no cambia significativamente la biodisponibilidad de las tabletas de sertralina^{3,163}.

Ya que la biodisponibilidad de las cápsulas de sertralina se aumenta ante la presencia de alimentos, se recomienda que las cápsulas de sertralina se administren junto con los alimentos¹³.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los estudios extensos de evaluación de seguridad crónica en animales, demuestran que la sertralina es generalmente bien tolerada a dosis que son múltiples importantes

de las que son clínicamente efectivas¹². La sertralina también ha demostrado estar libre de efectos mutagénicos¹².

Estudios en animales jóvenes

En un estudio de toxicología en ratas Sprague-Dawley jóvenes, se administraron niveles de dosificación oral 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 una reducción en el aumento promedio en el peso corporal. 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 (≥ 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, ni las observaciones brutas o microscópicas en la necropsia a ningún 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 $C_{\text{máx}}$ 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 ≥ 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 fertilidad

En dos estudios realizados en ratas, la evidencia conjunta no mostró ningún efecto sobre los parámetros de fertilidad^{238,243}.

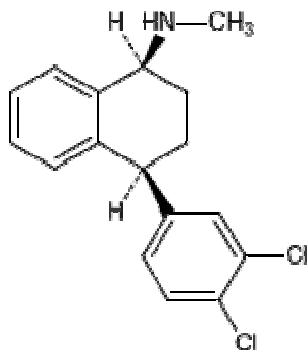
6.0 PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacénese a una temperatura menor de 30°C.

6.2 Estructura y nombre químico

(1S,4S)-4-(3,4-Diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalenamina



7.0 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sertraline HCL Capsules IRD, Sept. 1988, Vol. 2.1, Part IIA (Complete Qualitative and Quantitative Composition), pp. 3-17.
2. Sertraline HCL Tablets IRD, Sept. 1988, Vol. 2.1, Part IIA (Complete Qualitative and Quantitative Composition), pp. 3-17.
3. Sertraline Oral Concentrate IRD, Feb. 1999.
4. Protocol 050-104: Double-blind, multisite comparison of sertraline, amitriptyline, and placebo in the treatment of patients with major depression. Sertraline IRD Vol. 5.6, Sept. 1988.
5. Protocol 050-103: A double-blind, multisite comparison of three fixed daily doses of sertraline and placebo in the treatment of patients with major depression. Sertraline IRD Vol. 5.5, Sept. 1988.
6. Protocol 050-105: Double-blind, multicenter comparison of sertraline and amitriptyline in the treatment of geriatric patients with major depression. Sertraline IRD Vol. 5.10, Sept. 1988.
7. Clinical Expert Report on the Use of Sertraline in Reducing Concomitant Anxiety in Patients with Depression with Anxiety: Lustral Application to Vary a License, Approved by the United Kingdom Medicine Central Agency, Oct. 1994.
8. Fontaine R et al. "The Efficacy and Safety of Sertraline Versus Imipramine in Outpatients with Major Depression: A six-month, double-blind, parallel multicenter study." *Euro Neuropsychopharmacol*, 1991;1(3): 447.
9. Fontaine R et al. The Efficacy and Safety of Sertraline Versus Imipramine in Outpatients with Major Depression: A six-month, double-blind, parallel multicenter study. Poster presented at IVth ECNP Congress, Monte Carlo, Monaco, Oct. 6-9, 1991.
10. Doogan DP and Caillard V. "Sertraline in the Prevention of Relapse in Major Depression." Abstract 31.02.116, *Psychopharmacology*, Sept. 1988;96(suppl): 271.
11. Gunn KP et al. Sertraline in the Long-term Treatment of Depression. *Eur Coll Neuropsychopharm (Abstracts)*: Gothenburg, Sweden, May 23-26, 1989.
12. Sertraline OCD IRD, Feb. 1994.

13. Protocol 216: A single dose study to determine the effect of food on the bioavailability of sertraline in healthy volunteers. Sertraline HCl IRD, Vol. 5.2, Sept. 1988, p. 231-262.
14. Rasmussen S et al. Long-term Sertraline in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder: A two-year study. Poster presented at VIIIth Eur Coll Neuropsychopharm, Venice, Italy, Sept. 30-Oct. 4, 1995.
15. Protocol 90CE21-0494: Abstract of Final Study Report: Open follow-up study of sertraline in outpatients with Obsessive-Compulsive Disorder, May 2, 1995.
16. Sertraline Pediatric OCD IRD, Sept. 5, 1997.
17. Sertraline Panic Disorder IRD, Sept. 1996.
18. Protocol 050-021: A Phase I study to compare the pharmacokinetics of sertraline administered as a 100 mg tablet in the morning and evening with that of a 100 mg capsule administered in the morning in normal, healthy male volunteers, Sept. 1994. (Vol. 6: Bioequivalence/Bioavailability Studies.)
19. Protocol 050-022: A Phase I study to compare the pharmacokinetics of a single 100 mg oral dose of sertraline administered as a tablet under fasting and non-fasting conditions with that of a capsule administered under non-fasting conditions in normal, healthy male volunteers, Sept. 1994. (Vol. 9: Interaction Studies.)
20. Thompson C and Lane R. Sertraline 50 mg: Optimal Dose in Depression. Poster presented at XIXth CINP Congress, Washington, DC, June 27-July 1, 1994.
21. Preskorn SH and Lane RM. "Sertraline 50 mg Daily—the optimal dose in the treatment of depression." Int Clin Psychopharmacol, Dec. 6, 1994.
22. Protocol 050-105: Double-blind, multicenter comparison of sertraline and amitriptyline in the treatment of geriatric patients with major depression, Sept. 1994. (Vol. 25.)
23. Protocol 050-320: A multicenter, long-term comparative study of sertraline in depression, Sept. 1994. (Vol. 16.)
24. Reimher FW. "Sertraline, a selective inhibitor of serotonin uptake for the treatment of outpatients with major depressive disorder." Psychopharm Bull, 1988;24(9): 200-205.
25. Alderman J et al. Sertraline Treatment in Children and Adolescents: Tolerability, Efficacy and Pharmacokinetics. Poster presented at XXth CINP Congress, Melbourne, Australia, June 23-27, 1996.

26. Cohn CK et al. "Double-blind, multicenter comparison of sertraline and amitriptyline in elderly depressed patients." J Clin Psych, 1990;51: 28-33.
27. Finkel SI. "Efficacy and tolerability of antidepressant therapy in the old-old." J Clin Psych 1996;57(suppl 5): 23-28.
28. Linden RD et al. SSRIs in the depressed elderly: A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in depressed geriatric outpatients. Abstract presented at the CXLVIIIth Annual Meeting of the APA, Miami, FL, May 20-25, 1995.
29. McEntee WJ et al. A double-blind comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of depressed geriatric outpatients. Poster presented at the CXLVIIIth Annual Meeting of the APA, Miami, FL, May 20-25, 1995.
30. Sertraline Capsules IRD, Expert Clinical Evaluation, Part IV, Vol. 1, pp. 5, 47-48.
31. Protocol 050-025: Phase I multiple-dose study to compare the safety and disposition of sertraline and desmethylsertraline in normal volunteers to subjects with varying degrees of renal insufficiency. Final report, April 22, 1998.
32. Wilner KD et al. Multiple-dose pharmacokinetics of subjects with varying degrees of renal impairment. Poster presented at XXth CIMP Congress, Melbourne, Australia, June 23-27, 1996.
33. Standard medical practice.
34. Sertraline and MAOIs, Clinical Safety Report, Nov. 30, 1993.
35. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA et al. "What is the metabolic basis of the disulfiram reaction?" Goldfrank's Toxicological Emergencies, 5th ed. Appleton & Lange; Norwalk, CT, 1994: 900-902.
36. Sertraline and Selegiline/Moclobemide, Safety Evaluation & Epidemiology, Apr. 5, 1995.
37. Lane R and Fischler B. "The Serotonin Syndrome: Co-administration, discontinuation and washout periods for selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)." J Serotonin Res, 1995;3: 171-180.
38. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Sumatriptan Drug Interaction, June 7, 1999.
39. Henry EW et al. Assessment of manic reactions during treatment with SSRI

sertraline: Does this afford patient benefit? Poster presented at the IXth World Congress of Psychiatry, Rio de Janeiro, Brazil, June 6-12, 1993.

40. Henry EW et al. Analysis of seizure potential in the sertraline, placebo and active groups in the sertraline development program. Poster presented at the IXth World Congress of Psychiatry, Rio de Janeiro, Brazil, June 6-12, 1993.
41. Sertraline Capsules IRD II, Sept. 1994, Part IV, Vol. 2, pp. 514-515.
42. Sertraline OCD, Final Safety Update filed to the FDA, Dec. 7, 1995, Vol. I, Section 2, pp. 4-9.
43. Study 8: Metabolism and excretion of [1-¹⁴C] sertraline in the rat. Sertraline IRD, Vol. 4, Sept. 1988, pp. 246-261.
44. Study 9: Metabolism and excretion of [1-¹⁴C] sertraline in the dog. Sertraline IRD, Vol. 4, Sept. 1988, pp. 262-280.
45. Protocol 050-225-136: An open study to compare the safety and pharmacokinetic profile of orally administered sertraline in patients with stable chronic hepatic insufficiency and in healthy subjects.
46. Wilner KD et al. Multiple-dose pharmacokinetics of sertraline in subjects with varying degrees of hepatic impairment. Poster presented at the XXth CINP Congress, Melbourne, Australia, June 23-27, 1996.
47. Hindmarch I et al. "The effects of sertraline on psychomotor performance in elderly volunteers." J Clin Psych, 1990;51(12)(suppl B): 34-36.
48. Protocol 050-226: A double-blind, placebo-controlled, parallel group study to investigate the effects of orally administered sertraline on the plasma-concentration profile of carbamazepine and its epoxide metabolite, and the cognitive effects of the two drugs in healthy volunteers. (Vol. 13.)
49. Protocol 050-227: A double-blind, placebo-controlled, parallel group study to examine the effects of haloperidol alone and following multiple doses of sertraline on cognitive function and psychomotor tests in healthy male volunteers. (Vol. 13.)
50. Protocol 050-228: A double-blind, placebo-controlled, parallel group study to investigate the effects of orally administered sertraline on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of phenytoin. (Vol. 12.)
51. Sertraline and lithium pharmacokinetic drug interaction. Worldwide Safety Report, Dec. 23, 1997.

52. Protocol 050-017: A Phase I study to assess the potential of sertraline to alter the steady-state levels and renal clearance of lithium in healthy volunteers. (Vol. 12.)
53. Sertraline and phenytoin pharmacokinetic drug interaction. Worldwide Safety Report, Dec. 22, 1997.
54. Gardner MJ et al. "Effects of sertraline on the pharmacokinetics and protein binding of diazepam in healthy volunteers." Clin Pharmacokinetics, 1996(suppl T/C): 1-7.
55. Tremaine LM et al. "A study of the potential effects of sertraline on the pharmacokinetics and protein binding of tolbutamide." Clin Pharmacokinetics, 1996(suppl T/C): 1-7.
56. Wilner KD et al. "Effects of sertraline on the protein binding of warfarin." Clin Pharmacokinetics, 1996(suppl T/C): 1-7.
57. Protocol 050-018: A Phase I study to assess the potential of sertraline to alter the pharmacodynamic and plasma protein-binding of warfarin in healthy volunteers. (Vol. 11.)
58. Protocol 050-211: An open study of the potential for interaction between sertraline and warfarin in healthy male volunteers. (Vol. 11.)
59. Protocol 050-016: A Phase I study to assess the potential of sertraline to alter the pharmacokinetics of diazepam in healthy volunteers. (Vol. 10: Drug Interactions.)
60. Protocol 050-206: A double-blind, placebo-controlled crossover study to assess the effects of sertraline, along with diazepam, on psychomotor performance. (Vol. 10: Drug Interactions.)
61. Wilner KD. Effects of sertraline on the pharmacokinetics of oral hypoglycemic agents in healthy volunteers. Poster presented at IXth World Congress of Psychiatry, Rio de Janeiro, Brazil, June 6-12, 1993.
62. Protocol 050-011: A Phase I study to assess the potential of sertraline to alter the clearance or plasma protein-binding of tolbutamide in healthy volunteers. (Vol. 11.)
63. Protocol 050-019: A Phase I study to assess the potential of cimetidine to alter the disposition of sertraline in normal, healthy male volunteers. (Vol. 12.)
64. Protocol 050-013: A Phase I study to assess the potential of sertraline to alter the beta-adrenergic blocking activity of atenolol. (Vol. 12.)
65. Protocol 050-223: A double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study to assess potential interactions between oral sertraline (200 mg) and glibenclamide (5 mg) in

- healthy male volunteers. (Vol. 12.)
66. Protocol 050-224: A double-blind, placebo-controlled, parallel group study to investigate the effects of orally administered sertraline in the plasma-concentration profile and renal clearance of digoxin. (Vol. 10: Drug Interactions.)
 67. Protocol 050-204: A double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the potential for sertraline–digoxin interaction in healthy male volunteers. (Vol. 10: Drug Interactions.)
 68. Protocol 050-219: A double-blind, placebo-controlled, two-way crossover study of the effects of sertraline on the pharmacokinetic profile of digoxin in healthy male volunteers. (Vol. 10: Drug Interactions.)
 69. Protocol R-0316: Multiple-dose interaction study of desipramine (50 mg q.d.) with sertraline (50 mg q.d.) or paroxetine (20 mg q.d.) in healthy adult volunteers.
 70. Alderman J et al. Desipramine pharmacokinetics with the serotonin reuptake inhibitors, paroxetine or sertraline. Poster presented at XIXth CINP Congress, Washington, DC, June 24-July 1, 1994.
 71. Pharmacokinetics Study Report, Study No. 91-S-0704, Protocol R-0228: Multiple-dose interaction study of desipramine (50 mg q.d.) with sertraline (50 mg q.d.) or fluoxetine (20 mg q.d.) in healthy adult volunteers, Oct. 23-Dec. 26, 1991. (Vol. 9.)
 72. Preskorn SH et al. “Pharmacokinetics of desipramine co-administered with sertraline or fluoxetine.” *J Clin Psychopharmacol*, 1994;14(2): 90-98.
 73. Harvey A et al. “Sertraline and P450 3A3/4.” *Euro Psychopharmacol* 1996;6(suppl 3): 40.
 74. Rapeport WG et al. “Absence of sertraline-mediated effect on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of carbamazepine.” *J Clin Psych* 1996;57(suppl 1): 20-23.
 75. Synopsis of Preliminary Summary Report, Sertraline Study No. 96-S-0504/Protocol R-0498: A multiple-dose study to determine the potential interaction of sertraline 200 mg/day with terfenadine in healthy subjects, July 30, 1996.
 76. Sertraline and alprazolam pharmacokinetic drug interaction. Worldwide Safety Report, Dec. 23, 1997.
 77. Rapeport WG et al. Absence of effect of sertraline on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of phenytoin. *J Clin Psych*, 1996;57(suppl 1): 24-28.
 78. Brosen K et al. “Fluvoxamine as a potent inhibitor of cytochrome P450 1A2.”

- Biochem Pharmacol, 1993;6: 1211-1214.
79. Rasmussen BB et al. "Selective serotonin reuptake inhibitors and theophylline metabolism in human liver microsomes: Potent inhibition by fluvoxamine." Br J Clin Pharmacol, 1995;39(2): 151-159.
 80. Protocol 79-375-06 & C9-375-06: A study of the reproduction and fertility of rats. Segment I (Extended to produce F₂ litters), Sept. 1988. (Vol. 3.4.)
 81. Protocol 80142: Fetotoxicity and fertility study (FDA protocol, segment I) in rats by oral administration, Sept. 1988. (Vol. 3.4.)
 82. Protocol 85121/85126: Fetotoxicity study in rats by oral route. Sertraline IRD, Vol. 3.4, Sept. 1988, p. 1062-1116.
 83. Protocol 80107: Fetotoxicity study (FDA segment II) in rabbits by the oral route. Sertraline IRD, Vol. 3.4, Sept. 1988, p. 1117-1160.
 84. Protocol 86-375-14: An exploratory oral gavage reproductive study in Sprague-Dawley rats, Sept. 1988. (Vol. 3.4.)
 85. Protocol 83107: Peri- and post-natal development study in rats by the oral route, Sept. 1988. (Vol. 3.4.)
 86. Protocol 83112: Peri- and post-natal development study in rats by the oral route, Sept. 1988. (Vol. 3.4.)
 87. Altshuler LL et al. "Breastfeeding and sertraline: A 24-hour analysis." J Clin Psych, 1995;56: 243-245.
 88. Stowe ZN et al. Excretion of sertraline in human breast milk. Presented at the 24th North American Society for Psychosomatic Obstetrics and Gynecology, Santa Fe, NM, Feb. 28-March 3, 1995.
 89. Winn SS et al. Sertraline in breast milk and nursing infants. New Research Program abstract presented at the CXLVIIIth Annual Meeting of the APA, Miami, FL, May 20-25, 1995.
 90. Safety Evaluation & Epidemiology Report: Sertraline and Neonatal Withdrawal, Oct. 13, 1998.
 91. Safety Evaluation & Epidemiology Report: Adverse events in neonates breastfeeding from sertraline-treated mothers, Oct. 8, 1998.

92. Wisner KL et al. "Serum sertraline and N-desmethylsertraline levels in breastfeeding mother–infant pairs." *Am J Psych*, 1998;155(5): 690-692.
93. Mammen OK et al. "Sertraline and norsertraline levels in three breastfed infants." *J Clin Psych*, 1997;58: 100-103.
94. Stowe ZN et al. "Sertraline and desmethylsertraline in human breast milk and nursing infants." *Am J Psych*, 1997;154(9): 1255-1260.
95. Sertraline and Dependence/Withdrawal Syndrome. Worldwide Safety Report, Feb. 18, 1998.
96. Hindmarch I et al. "Psychopharmacological effects of sertraline in normal healthy volunteers." *Eur J Clin Pharm*, 1988;35(2): 221-223.
97. Mattila MJ et al. "Acute effects of sertraline, amitriptyline, and placebo on the psychomotor performance of healthy subjects over 50 years of age." *J Clin Psych*, 1988;49(8)(suppl): 52-58.
98. Sertraline Abridged International Registration Dossier for Obsessive-Compulsive Disorder, Feb. 1994. Clinical Expert Report, Part IC, Vol. 1, Table 11, pp. 54-57, Appendix D pp. 2-7.
99. Sertraline Abridged International Registration Dossier for Depression.
100. Sertraline Abridged International Registration Dossier for Panic Disorder, Sept. 1996.
101. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Mydriasis, June 7, 1999.
102. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Priapism, June 7, 1999.
103. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Allergic Reaction, June 7, 1999.
104. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Asthenia, June 7, 1999.
105. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Fatigue, June 7, 1999.
106. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Fever, June 7, 1999.
107. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Hot Flushes, June 7, 1999.
108. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Chest Pain, June 7, 1999.
109. Worldwide Safety Report: Sertraline and Hypertension, Aug. 9, 1999.

110. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Palpitations, June 7, 1999.
111. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Periorbital Edema, June 7, 1999.
112. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Syncope, June 7, 1999.
113. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Tachycardia, June 7, 1999.
114. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Coma, June 7, 1999.
115. Safety Evaluation & Epidemiology Report: Sertraline and Convulsions, Jan. 16, 1995.
116. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Headache, June 7, 1999.
117. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Migraine, June 7, 1999.
118. Safety Evaluation & Epidemiology Report: Sertraline and Movement Disorders, Mar. 10, 1995.
119. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Hyperkinesia, June 7, 1999.
120. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Hypertonia, June 7, 1999.
121. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Teeth Grinding, June 7, 1999.
122. Safety Evaluation & Epidemiology Report: Sertraline and Paresthesia, March 22, 1999.
123. Safety Evaluation & Epidemiology Report: Sertraline and Hypoesthesia, Jan. 17, 1995.
124. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Serotonin Syndrome, June 7, 1999.
125. Mills KC. "Serotonin Syndrome." Clin Pharmacol, 1995;52(5): 1475-1482.
126. Safety Evaluation & Epidemiology Report: Sertraline and Galactorrhea, Jan. 17, 1995.
127. Safety Evaluations & Epidemiology Report: Sertraline and Hyperprolactinemia, Feb. 2, 1995.
128. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Hypothyroidism, June 7, 1999.

129. Post-marketing spontaneous adverse event reports.
130. Safety Evaluation & Epidemiology Report: Sertraline and Pancreatitis, May 22, 1995.
131. Worldwide Safety Report: Sertraline and Bleeding-related Adverse Events, Mar. 17, 1999.
132. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Leukopenia, June 7, 1999.
133. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Thrombocytopenia, June 7, 1999.
134. Safety Evaluation & Epidemiology Report: Sertraline and Liver Events, Feb. 28, 1995.
135. Safety Evaluation & Epidemiology Report: Sertraline and Hyponatremia/SIADH, May 15, 1995.
136. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Hypercholesterolemia, June 7, 1999.
137. Safety Evaluation & Epidemiology Report: Sertraline and Agitation, Mar. 8, 1995.
138. Safety Evaluation & Epidemiology Report: Sertraline and Aggressive Reaction, Apr. 5, 1995.
139. Safety Evaluation & Epidemiology Report: Sertraline and Anxiety, Mar. 24, 1995.
140. Safety Evaluation & Epidemiology Report: Sertraline and Depression, Mar. 13, 1995.
141. Safety Evaluation & Epidemiology Report: Sertraline and Hallucination, Mar. 6, 1995.
142. Safety Evaluation & Epidemiology Report: Sertraline and Psychosis, Feb. 24, 1995.
143. Safety Evaluation & Epidemiology Report: Sertraline and Menstrual Disorders, Mar. 3, 1995.
144. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Bronchospasm, June 7, 1999.
145. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Alopecia, June 7, 1999.
146. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Angioedema, June 7, 1999.

147. Safety Evaluation & Epidemiology Report: Sertraline and Rash, Mar. 10, 1995.
148. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Face Edema, June 7, 1999.
149. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Urinary Retention, June 7, 1999.
150. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Dependence/Withdrawal Syndrome, Feb. 18, 1998.
151. Spontaneous adverse event report, AEM #9716373.
152. Goldney RD et al. "Direct-cost survey of SSRI overdose." *Med J Austral*, 1995;162: 568-569.
153. Worldwide Safety Report: Sertraline overdose and associated adverse events, Apr. 2, 1999.
154. Koe BK, Weissman A, Welch WM et al. Sertraline, 1S, 4S-N-Methyl-4-(3,4-Dichlorophenyl)-1,2,3,4-Tetrahydro-1-Naphthylamine, a New Uptake Inhibitor with Selectivity for Serotonin. *J Pharmacol Exper Ther*. 1983; 226(3): 686-700.
155. Sanders-Bush E, Breeding M, Knoth K, Tsutsum, M. Sertraline-induced desensitization of the serotonin 5HT-2 receptor transmembrane signaling system. *Psychopharmacol* 1980; 99:64-69.
156. Lucki I, Kreider MS, Simansky KJ. Reduction of feeding behavior by the serotonin uptake inhibitor sertraline. *Psychopharmacology*. 1988; 96: 289-295.
157. Kleven MS and Woolverton WL. "Effects of three monoamine uptake inhibitors on behavior maintained by cocaine or food presentation in rhesus monkeys." *Drug and Alc Dependence* 1993;31: 149-158.
158. Vanover KE et al. "Evaluation of the discriminative stimulus and reinforcing effects of sertraline in rhesus monkeys." *Pharmacol, Biochem and Behav*, 1992;41: 789-793.
159. Warrington SJ. "Clinical Implications of the Pharmacology of Sertraline." *Int Clin Psychopharmacol*, 1991;6(suppl. 2): 11-21.
160. Saletu B, Grunberger J, Linzmayer L. On central effects of serotonin re-uptake inhibitors: a quantitative EEG and psychometric studies with sertraline and zimelidine. *J Neural Transm*. 1986; 67: 241-266.
161. Pages LJ, Garg DC, Martinez JJ, et al. Safety and pharmacokinetics of sertraline in healthy young males. *J Clin Pharmacol*. 1988; 28: 908-959.

162. Study 10: The Metabolism and excretion of sertraline in man. Sertraline HCl IRD, Vol. 4, Sept. 1988, p. 281-307.
163. Sertraline Tablets IRD, Sept. 1988.
164. Sertraline Capsules IRD.
165. Sertraline PTSD IRD, July 2000.
166. Worldwide Labeling Safety Report: Anaphylactoid Reaction and Sertraline, Aug. 14, 2001.
167. Worldwide Labeling Safety Report: Malaise and Sertraline, Aug. 14, 2001.
168. Worldwide Labeling Safety Report: Weight Decrease and Sertraline, Aug. 14, 2001.
169. Worldwide Labeling Safety Report: Weight Increase and Sertraline, Aug. 14, 2001.
170. Worldwide Labeling Safety Report: Edema Peripheral and Sertraline, Aug. 14, 2001.
171. Worldwide Labeling Safety Report: Muscle Contractions Involuntary and Sertraline, Aug. 14, 2001.
172. Worldwide Labeling Safety Report: Gynecomastia and Sertraline, Aug. 14, 2001.
173. Worldwide Labeling Safety Report: Syndrome of Inappropriate ADH Secretion and Sertraline, Aug. 14, 2001.
174. Worldwide Labeling Safety Report: Appetite Increased and Sertraline, Aug. 14, 2001.
175. Worldwide Labeling Safety Report: Constipation and Sertraline, Aug. 14, 2001.
176. Worldwide Labeling Safety Report: Tinnitus and Sertraline, Aug. 14, 2001.
177. Worldwide Labeling Safety Report: Arthralgia and Sertraline, Aug. 14, 2001.
178. Worldwide Labeling Safety Report: Euphoria and Sertraline, Aug. 14, 2001.
179. Worldwide Labeling Safety Report: Libido Decreased–Female and Sertraline, Aug. 14, 2001.
180. Worldwide Labeling Safety Report: Libido Decreased–Male and Sertraline,

- Aug. 14, 2001.
181. Worldwide Labeling Safety Report: Paroniria and Sertraline, Aug. 14, 2001.
 182. Worldwide Labeling Safety Report: Yawning and Sertraline, Aug. 14, 2001.
 183. Worldwide Labeling Safety Report: Photosensitivity Skin Reaction and Sertraline, Aug. 14, 2001.
 184. Worldwide Labeling Safety Report: Pruritus and Sertraline, Aug. 14, 2001.
 185. Worldwide Labeling Safety Report: Stevens-Johnson Syndrome and Sertraline, Aug. 14, 2001.
 186. Worldwide Labeling Safety Report: Epidermal Necrolysis and Sertraline, Aug. 14, 2001.
 187. Worldwide Labeling Safety Report: Urticaria and Sertraline, Aug. 14, 2001.
 188. Worldwide Labeling Safety Report: Urinary Incontinence and Sertraline, Aug. 14, 2001.
 189. Worldwide Labeling Safety Report: Vision Abnormal and Sertraline, Aug. 14, 2001.
 190. Sertraline and Fatal Cases of Drug Interaction with Monoamine Oxidase Inhibitors; Worldwide Safety Report, April 8, 1997.
 191. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Stevens-Johnson Syndrome or Epidermal Necrolysis, June 7, 1999.
 192. Kessler RC et al. "Comorbidity of DSM-III-R Major Depressive Disorder in the General Population: Results from the US National Comorbidity Survey." Br J Psych, 1996;168(suppl. 30): 17-30.
 193. Peterson EL, Breslaw N and Kessler RC. Large same-year effects: Fact or artifact? Br J Psych, 1997;171: 487-8.
 194. Schmidt AW, Peroutka SJ. Antidepressant interactions with 5-hydroxytryptamine₃ receptor binding sites. Eur J Pharmacol. 1989; 163: 397-398.
 195. Doogan DP, Caillard V. Sertraline: A New Antidepressant. J Clin Psychiatry Aug 1988; 49:8 (Suppl): 46-51.
 196. Sertraline HCl IRD. Vol 4 Sept 1988; Part IIIIF. p.73-74.

197. Koe BK. Preclinical pharmacology of sertraline: a potent and specific inhibitor of serotonin reuptake. *J Clin Psychiatry* Dec 1990; 51:12 (suppl B), p. 13-17.
198. Wamsley KJ, McCabe RT, McConnell EJ, et al. Sertraline an antidepressant which inhibits serotonin uptake, specifically down regulates beta₁ receptors, (abstract 31.02.15) *Psychopharmacology* 1988; 96(Suppl): 270.
199. Koe BK, Koch SW, Lebel LA, et al. Sertraline, a selective inhibitor of serotonin uptake, induces subsensitivity of beta-adrenoceptor system of rat brain. *Eur J Pharmacol.* 1987; 141:187-194.
200. Sertraline Depression IRD, Sept. 1988, Part III, Vol. 4, pp. 7-17, 80, 101.
201. Protocol 008: Phase I study comparing the bioequivalence of formulations of sertraline 100mg as tablet and capsule with the 100mg sertraline research capsule. Sertraline HCl IRD, Vol. 5.2, Sept. 1988, p. 155-186.
202. Protocol 001: Phase I single dose titration study to assess the safety and pharmacokinetics of sertraline. Sertraline HCl IRD, Vol. 5.2, Sept. 1988, p. 3-66.
203. Protocol 006: Phase I study comparing the bioequivalence of the research and commercial capsules of sertraline with a standard solution of sertraline at the 100 mg dose level. Sertraline HCl IRD, Vol. 5.2, Sept. 1988, p. 69-125.
204. Protocol 208: An open study of the pharmacokinetic profile of sertraline in elderly volunteers. Sertraline HCl IRD, Vol. 5.3, Sept. 1988, p. 440-485.
205. Study 4: Binding of sertraline in serum and blood. Sertraline HCl IRD, Vol. 4, Sept. 1988, Part IIG, p. 213-219.
206. Bolden-Watson C and Richelson E, Blockade by Newly Developed Antidepressants of Biogenic Amine Uptake into Rat Brain Synaptosomes. *Life Sciences*, 1993; 52: 1023-1029.
207. Sprouse J et al, Electrophysiological Evidence that Desmethylsertraline is Inactive at Blocking Central 5-HT Uptake In Vivo. Poster presented at XIX CINP, Washington, DC, USA, 24 June- 1 July, 1994.
208. Protocol 007: Phase I dose study to examine the metabolism and excretion of ¹⁴C sertraline. Sertraline HCl IRD, Vol. 5.3, Sept. 1988, p. 486-554.
209. Study 2: Pharmacokinetics of Sertraline in the Rat. Sertraline HCl IRD, Vol. 4, Sept. 1988, p. 193-199.

210. McEvoy GK, Litvak K, et al. Antidepressants. Sertraline Hydrochloride. American Hospital Formulary Service Drug Information. Bethesda, MD: Authority of the American Society of Health-System Pharmacists; 2000. 28:16.04, p. 2084-2085.
211. Worldwide Labeling Safety Report: Sertraline and Allergy, June 7, 1999.
212. Koran LM, Hackett, et al. Efficacy of Sertraline in the Long-Term Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder, *Am J Psychiatry* Jan 2002; 159: 1: 88-95.
213. Rapaport MH, Wolkow R, et al. Sertraline treatment of panic disorder: Results of a long-term study, *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 289-298.
214. Davidson J, Pearlstein T, et al. Efficacy of Sertraline in Preventing Relapse of Posttraumatic Stress Disorder: Results of a 28-Week Double-Blind, Placebo-Controlled Study, *Am J Psychiatry* 158: 12, Dec 2001: 1974-1981.
215. Social Phobia IRD, March 2002.
216. Walker JR, Van Ameringen M, Swinson R, et al. Prevention of Relapse in Generalized Social Phobia: Results of a 24-Week Study in Responders to 20 Weeks of Sertraline Treatment, *J Clin Psychopharmacol* Dec 2000; 20(6): 636-644.
217. Final Study Report: Sertraline Protocol A0501007. Phase I Open Study Designed to Determine the Potential Interaction of Sertraline with Cisapride or Pimozide in Healthy Male and Female Subjects. Pfizer Inc, July 20, 2001.
218. Pihlsgård M, Eliasson E. significant reduction of sertraline plasma levels by carbamazepine and phenytoin, *Eur J Clin Pharmacol* (2002) 57: 915-916.
219. Safety Analysis Report: Sertraline and Muscle Cramps dated 14Dec01.
220. Keller MB, Kocsis JH, et al. Maintenance Phase Efficacy of Sertraline for Chronic Depression. A Randomized Controlled Trial, *JAMA* Nov 18, 1998-Vol 280, No. 19: 1665-1672.
221. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006;354:579-87.
222. 2.5 CLINICAL OVERVIEW, Sertraline Core Data Sheet Update (17 July 2008).
223. 2.5 CLINICAL OVERVIEW, Sertraline Core Data Sheet Updated.
224. FDA Label Revisión enero 2009.

225. CLINICAL OVERVIEW, Review of Sertraline and Neuroleptic Malignant Syndrome.
226. 2.5 CLINICAL OVERVIEW, Sertraline and Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN).
227. 2.5 CLINICAL OVERVIEW, Revisions to the Sertraline Product Labeling concerning Diabetes/Loss of Glycemic Control.
228. 2.5 CLINICAL OVERVIEW, Association Between False-Positive Drug Screens for Benzodiazepines and the Use of Sertraline.
229. 2.5 CLINICAL OVERVIEW, Sertraline and Angle-closure Glaucoma, Akathisia, Dystonia and Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome (RCVS).
230. 2.5 Clinical Overview Sertraline CDS Revision_Bone Fracture_2012.
231. 2.5 Clinical Overview CP_051974_sertraline_2012 for CDS_MAOI interactions.
232. 2.5 Clinical Overview CP_051974_sertaline_2012 for CDS_overdose.
233. Sertraline_2012_Clinical Overview Nonrenewal_CDS update for CDS_USPI_SPC_Health Canada Class Labeling.
234. 2.5 Clinical Overview, Sertraline and Suicide/Suicidal Thoughts or Clinical Worsening.
235. 2.5 Clinical Overview, Sertraline and QTc Prolongation.
236. 2.5 Clinical Overview - Changes Growth retardation.
237. 2.5 Clinical Overview-Sertraline-Updates to Adverse Drug Reaction Frequency Categories of the Sertraline Company Core Data Sheet-February 2014.
238. Non-Clinical Dossier, 2014-09 2.4 Sertraline Expert Report, 1988 dossier (pg 61, section. 6.2.2) and 1994 dossier (pg 19, section 6.3).
239. Reference not applicable.
240. Reference not applicable.
241. Lau GT, Horowitz BZ, et al. Sertraline Overdose. Academic Emergency Medicine, Feb 1996; 3(2): 132-136.

242. Nelson LS, Erdman AR, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicology* 2007; 45: 315-332.
243. WR&D Memo: Sertraline Fertility Study Review. 05-February-2015.
244. 2.5 Clinical Overview-Sertraline-CDS Update_Addition of ADR Trismus to Section 4.8_October 2016