

Documento Local de Producto

Título del Documento de Producto: Clorhidrato de Sertralina
Fecha de CDS que reemplaza: 09 de Julio de 2019
Fecha Efectiva: 03 de Mayo de 2021
Versión CDS: 26.0

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZOLOF®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

La sertralina está disponible en forma tabletas con película de recubrimiento para administración oral que contienen clorhidrato de sertralina equivalente a 50 mg ó 100 mg de sertralina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- ✓ Tratamiento de la depresión mayor en mayores de 18 años.
- ✓ Tratamiento de los síntomas de depresión, incluida depresión acompañada de síntomas de ansiedad, en mayores de 18 años.
- ✓ Tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) en adultos y niños (mayores de 6 años).
- ✓ Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia.
- ✓ Tratamiento del trastorno de estrés postraumático (TEPT).
- ✓ Tratamiento de la fobia social (desorden de ansiedad social).
- ✓ Luego de obtenida una respuesta satisfactoria, la terapia continuada con sertralina logra prevenir la recaída del episodio inicial.

4.2. Posología y método de administración

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

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

Tratamiento inicial

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

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

Ajustes incrementales

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

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

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

Depresión

El tratamiento a largo plazo puede ser apropiado para prevenir la reaparición de episodios depresivos mayores (EDM). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada para prevenir la reaparición de EDM es la misma que la que se ha venido utilizando durante el tratamiento de los episodios. Los pacientes con depresión deben ser tratados durante un periodo de tiempo suficiente, de al menos 6 meses, para asegurar que no presentan síntomas.

Trastorno de pánico y TOC

En pacientes con trastorno de pánico y TOC se debe evaluar regularmente la continuidad del tratamiento, ya que en estos trastornos no se ha demostrado que el tratamiento continuado prevenga las recaídas.

Uso en niños – La seguridad y eficacia de sertralina ha sido establecida en niños con TOC con edades de 6 a 17 años. La administración de sertralina a niños con TOC (edades de 13 a 17 años) debe comenzarse con 50 mg/día. La terapia en los niños con TOC (edades de 6 a 12 años) debe comenzarse con 25 mg/día, aumentando a 50 mg/día después de una semana. Las dosis siguientes se pueden ajustar en caso de ausencia de respuesta en incrementos de 50 mg/día, hasta 200 mg/día, según necesidad. En un estudio clínico en pacientes de 6 a 17 años de edad con depresión o TOC, la sertralina pareció tener un perfil farmacocinético similar al que se encuentra en los adultos. No obstante, los pesos corporales generalmente más bajos de los niños comparados con los adultos deben ser tenidos en cuenta cuando se sube la dosis de 50 mg.

Ajuste incremental en niños y adolescentes – La sertralina tiene una vida media de eliminación de aproximadamente un día; los cambios de dosis no se deben hacer con intervalos menores de una vez a la semana.

Uso en los ancianos – En los ancianos se puede usar el mismo intervalo de dosificación que en los pacientes más jóvenes. Los pacientes de edad avanzada deben ser tratados con precaución ya que pueden presentar mayor riesgo de hiponatremia".

Uso en pacientes con insuficiencia hepática – El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe abordarse con precaución. En pacientes con insuficiencia hepática se debe utilizar una dosis más baja o disminuir la frecuencia de dosis. No se debe utilizar sertralina en casos de insuficiencia hepática grave ya que no hay datos clínicos disponibles. (Véase la sección 4.4 – **Advertencias y precauciones especiales de uso**).

Uso en pacientes con insuficiencia renal – La sertralina se metaboliza ampliamente por vía hepática, por tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, (véase la sección 4.4- **Advertencias y precauciones especiales de uso**).

Síntomas de retirada observados al discontinuar el tratamiento con sertralina

Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento. Cuando se suspenda el tratamiento con sertralina, la dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de al menos, una o dos semanas, para reducir el riesgo de que aparezcan reacciones de retirada. Si después de una disminución de la dosis o durante la suspensión del tratamiento, aparecen síntomas que el paciente no pueda tolerar, se debe valorar la necesidad de restablecer la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis de un modo más gradual.

4.3 Contraindicaciones

- ✓ La sertralina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sertralina o a cualquiera de los excipientes.
- ✓ El uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) está contraindicado (véase la sección **4.4 – Advertencias y precauciones especiales de uso**).
- ✓ El uso concomitante en pacientes que toman pimozida está contraindicado (véase la sección 4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- ✓ Insuficiencia hepática grave.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

Síndrome Serotoninérgico (SS).

Se ha reportado el desarrollo de síndromes que potencialmente amenazan la vida como Síndrome Serotoninérgico (SS) o Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRSs), incluyendo el tratamiento con sertralina. El riesgo de SS o SNM con ISRSs se incrementa con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos [incluyendo anfetaminas, triptanos y opioides (por ejemplo, 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 SNM en los pacientes (Ver Sección **4.3 Contraindicaciones**).

Inhibidores de la monoamino oxidasa.

Se ha informado de casos de reacciones serias, en ocasiones mortales, en pacientes que reciben sertralina en combinación con un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), incluido el IMAO selectivo selegilina, y el IMAO reversible moclobemida, y medicamentos IMAO, por ejemplo linezolid (un antibiótico reversible no-selectivo de la monoamino oxidasa) y azul de metileno. Algunos casos presentaron 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 debe usar 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 14 días al menos después de suspender el tratamiento con sertralina antes de comenzar un IMAO (véase la sección 4.3 – **Contraindicaciones**).

Otros fármacos serotoninérgicos por ejemplo triptófano, fenfluramina, fentanilo y agonistas 5-HT.

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

Prolongación del QTc/Torsade de Pointes (TdP).

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

Cambio entre inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, antidepresivos o antiobsesivos.

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

Activación de manía / hipomanía.

Durante las pruebas previas al mercadeo, se presentaron hipomanía o manía en aproximadamente 0,4% de los pacientes tratados con sertralina. La activación de la manía/hipomanía también ha sido informada en una reducida proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor tratados con otros fármacos antidepresivos y antiobsesivos en el mercado, incluyendo sertralina. Por tanto, sertralina se ha de utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. Estos pacientes deben de ser cuidadosamente vigilados por su médico. Se debe interrumpir el tratamiento con sertralina en cualquier paciente en fase de manía.

Esquizofrenia.

Los síntomas psicóticos pueden llegar a agravarse en pacientes con esquizofrenia.

Convulsiones.

Las convulsiones suponen un riesgo potencial con los fármacos antidepresivos y antiobsesivos. Se informó de convulsiones en aproximadamente 0,08% de los pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para la depresión. No se informaron convulsiones en pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para pánico. Durante el programa de desarrollo para TOC, cuatro de aproximadamente 1.800 pacientes expuestos a la sertralina experimentaron convulsiones (aproximadamente 0,2%). Tres de estos pacientes eran adolescentes, dos con antecedentes personales de trastorno convulsivo y uno con antecedentes familiares de trastorno convulsivo, ninguno de los cuales estaba recibiendo medicación anticonvulsionante. En todos estos casos la relación con la terapia con sertralina fue incierta. Dado que la sertralina no ha sido evaluada en pacientes con trastorno convulsivo y pueden aparecer convulsiones durante el tratamiento con sertralina, debe evitarse su uso en pacientes con epilepsia inestable; los pacientes con epilepsia controlada deben ser vigilados estrechamente. Se debe suspender la sertralina en cualquier paciente que presenta convulsiones.

Suicidio, pensamientos suicidas o empeoramiento clínico.

La depresión se asocia con aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autoagresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se alcanza remisión significativa. Dado que la mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados hasta que se obtenga dicha mejoría. La experiencia clínica indica que, en general, el riesgo de suicidio puede aumentar en los primeros estadios de la recuperación.

Sertralina también se prescribe en otros trastornos psiquiátricos que, en ocasiones, pueden asociarse con aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos trastornos pueden presentarse conjuntamente con el trastorno de depresión mayor. Por tanto, en pacientes con otros trastornos psiquiátricos se deben tomar las mismas precauciones que las descritas en pacientes con trastornos de depresión mayor.

Los pacientes con antecedentes de comportamiento suicida, o aquellos que presenten un grado significativo de ideas suicidas previas al inicio del tratamiento, son los que muestran mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por tanto deben ser cuidadosamente vigilados durante el tratamiento. Un metaanálisis de ensayos clínicos con medicamentos antidepresivos, controlados con placebo, en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró riesgo mayor de conducta suicida en pacientes menores de 25 años tratados con antidepresivos que con placebo.

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

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, con 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 (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 más de 24 años; hubo una reducción en el riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con placebo en adultos de 65 años y mayores.

Disfunción sexual:

Los inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) y los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual como retraso o ausencia de la eyaculación, anorgasmia, priapismo y galactorrea (ver sección 4.8 – Efectos indeseables). Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en donde los síntomas persisten a pesar de la suspensión de los ISRS/IRSN.

Sangrado anormal/hemorragia:

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

Hiponatremia.

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

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

Fracturas óseas

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

Síntomas de retirada observados al suspender el tratamiento con sertralina:

Cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si la suspensión se realiza de forma brusca. En los ensayos clínicos la incidencia de reacciones de retirada notificadas, en los pacientes tratados con sertralina, fue del 23% en los que suspendieron el tratamiento con sertralina comparado con 12% en los que continuaron recibiendo el tratamiento con sertralina.

El riesgo de aparición de síntomas de retirada puede depender de varios factores entre los que se encuentran la duración y la dosis del tratamiento, y el ritmo de reducción de dosis. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náusea y/o vómito, temblor y cefalea. Generalmente estos síntomas son leves o moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves. Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de discontinuación del tratamiento, aunque se han notificado en raras ocasiones casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar

(2-3 meses o más). Por tanto, se aconseja que al suspender el tratamiento, se reduzca gradualmente la dosis de sertralina durante un periodo de varias semanas o incluso meses de acuerdo con las necesidades de cada paciente.

Acatisia/ inquietud psicomotora:

El uso de sertralina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiada y la necesidad de moverse, a menudo acompañada por una incapacidad para permanecer sentado o de pie. Es más probable que esto suceda durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollen estos síntomas, puede ser perjudicial un incremento de la dosis.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

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

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

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

Diabetes / Pérdida de control glicémico:

Casos de comienzos de diabetes mellitus han sido reportados en pacientes tratados con ISRS incluyendo sertralina. En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS puede alterar el control glicémico (hiperglicemia o hipoglicemia). La pérdida de control de la glicemia que incluye tanto hiperglicemia e hipoglicemia también ha sido reportada 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 en particular deben tener control de glicemia cuidadosamente monitoreado ya que pueden requerirse ajustes en la dosis de insulina y / o de hipoglicemiantes orales.

Zumo de pomelo:

No se recomienda la administración de sertralina con zumo de pomelo.

Pruebas de Laboratorio:

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

Glaucoma de Ángulo Cerrado:

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

Uso en pacientes de edad avanzada:

Más de 700 pacientes de edad avanzada (> 65 años) han participado en ensayos clínicos. El perfil y la incidencia de reacciones adversas en los ancianos fue similar al de los pacientes más jóvenes. Sin embargo, los ISRS o ISRN, incluyendo sertralina, se han asociado con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes de edad avanzada, los cuales pueden tener un mayor riesgo de presentar este acontecimiento adverso.

Población pediátrica:

Sertralina no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años, excepto en los pacientes de 6 a 17 años con trastorno obsesivo compulsivo. Comportamientos relacionados con suicidio (intentos e ideas de suicidio), y hostilidad (mayoritariamente agresión, comportamientos opositoristas e ira) fueron observados con mayor frecuencia en ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. No obstante, si por necesidad clínica se decidiese iniciar el tratamiento, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar la aparición de síntomas de suicidio. La seguridad a largo plazo en la maduración cognitiva, emocional, física y puberal en niños y adolescentes de entre 6 y 16 años de edad se evaluó en un estudio de observación a largo plazo durante un máximo de 3 años (ver sección 5.1. – **Propiedades Farmacodinámicas**). Se han notificado pocos casos de crecimiento retardado y pubertad retrasada en la post-comercialización. La relevancia clínica y la causalidad no están aún claras.

Los médicos deben monitorear a los pacientes pediátricos en tratamiento a largo plazo para detectar anomalías en el crecimiento y el desarrollo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la monoamino oxidasa

(Véanse las secciones 4.3 – **Contraindicaciones** y 4.4 – **Advertencias y precauciones especiales de uso**).

Pimozida

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

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc

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

Depresores del SNC y alcohol

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

Litio

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

Fenitoína

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

Sumatriptán

Ha habido escasos reportes poscomercialización que describen pacientes con debilidad, hiperreflexia, incoordinación, confusión, ansiedad y agitación luego del uso de sertralina y sumatriptán. Si se justifica clínicamente el tratamiento concomitante de sertralina y sumatriptán, se aconseja someter al paciente a cuidadosa observación (véase la sección 4.4 – **Advertencias y precauciones especiales de uso: Otros fármacos serotoninérgicos**).

Otros fármacos serotoninérgicos

(Véase la sección 4.4 – **Advertencias y precauciones especiales de uso: Síndrome Serotoninérgico, Inhibidores de la Monoamino oxidasa y Otros Medicamentos Serotoninérgicos**).

Fármacos unidos a las proteínas

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

Warfarina

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

Otras interacciones medicamentosas

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

Terapia electroconvulsiva

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

Fármacos metabolizados por el citocromo P450 2D6

Existe variabilidad entre los antidepresivos en el grado de inhibición de 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 índice terapéutico estrecho incluyen antidepresivos tricíclicos (TCAs) y antiarrítmicos de clase 1C como propafenona y flecainida. En estudios formales de interacción, la administración crónica de sertralina 50 mg al día mostró mínima elevación (media 23%–37%) de los niveles plasmáticos en estado estable de la desipramina (un marcador de la actividad de la isoenzima CYP 2D6).

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

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

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

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

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

4.6 Fertilidad, Embarazo y lactancia

Embarazo

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

Los estudios de observación han presentado evidencia de un riesgo mayor (menos de 2 veces) de hemorragia posparto después de la exposición a los ISRSs, incluida la sertralina, en especial en el plazo del mes previo al nacimiento.

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

No se han hecho estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Sin embargo, una cantidad importante de datos no revelaron evidencia de malformaciones congénitas inducidas por sertralina. Estudios en animales muestran evidencia de efectos sobre la reproducción, debidos probablemente a la toxicidad materna causada por la acción farmacodinámica del compuesto y/o la acción farmacodinámica directa del compuesto sobre el feto. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta humana, la sertralina sólo se deberá usar durante el embarazo si los beneficios percibidos superan a los riesgos.

Se ha notificado que la utilización de sertralina durante el embarazo causa síntomas, compatibles con reacciones de retirada, en algunos neonatos, cuyas madres habían estado en tratamiento con sertralina. Este fenómeno se ha observado también con otros antidepresivos ISRS. No se recomienda el tratamiento con sertralina durante el embarazo, a menos, que los beneficios esperados del tratamiento superen los riesgos potenciales. Las mujeres en edad fértil deben usar un método adecuado de anticoncepción si toman sertralina.

Se debe vigilar a los neonatos si la madre continúa el tratamiento con sertralina en las últimas etapas del embarazo, en particular en el tercer trimestre. Pueden aparecer los siguientes síntomas en neonatos tras la utilización de sertralina por parte de la madre en las últimas etapas del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, problemas de alimentación, vómito, hipoglucemia, hipertensión, hipotensión, hiperreflexia, temblor, inquietud, irritabilidad, letargia, llanto constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas se pueden deber tanto a efectos serotoninérgicos como a síntomas de retirada. En la mayoría de los casos las complicaciones comienzan inmediatamente o poco tiempo (<24 horas) después del parto.

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

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

La exposición durante la última etapa del embarazo a ISRS puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente del neonato (HPPN). La HPPN se presenta en 1 a 2 de cada 1000 nacidos vivos en la población general y se asocia con morbilidad y mortalidad substancial neonatal. En un estudio de caso-control retrospectivo con 377 mujeres cuyos infantes nacieron con HPPN y 836 mujeres cuyos infantes eran sanos, el riesgo de desarrollar HPPN fue aproximadamente seis veces mayor en los infantes expuestos a ISRS después de la semana 20 de gestación comparado con infantes que no habían estado expuestos a antidepresivos durante el embarazo. Un estudio de 831,324 infantes nacidos en Suecia entre 1997 a 2005 encontró una proporción de riesgo de HPPN de 2.4 (IC 95% 1.2 a 4.3) asociada con pacientes que reportaron el uso materno de ISRSs en la “primera etapa” del embarazo y una proporción de riesgo de HPPN de 3.6 (IC 95% 1.2 a 8.3) asociado con una combinación de pacientes que reportaron el uso materno de ISRSs en la “primera etapa” del embarazo y una prescripción de ISRS prenatal en la “última etapa del embarazo”. Los resultados de estudios epidemiológicos sugieren que el uso de ISRSs durante el embarazo, en particular durante la etapa final del mismo, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN). El riesgo observado fue aproximadamente de 5 casos por cada 1000 embarazos. En la población general ocurren de 1 a 2 casos de HPPN por cada 1000 embarazos.

Lactancia

Los datos publicados en relación a los niveles de sertralina en la leche materna muestran que pequeñas cantidades de sertralina y de su metabolito N-desmetilsertralina se excretan en la leche. Generalmente, se hallaron niveles no significativos en muestras plasmáticas de niños, con la excepción de un niño con niveles plasmáticos alrededor del 50% de los niveles maternos (pero sin un efecto notorio en la salud de este niño). Hasta el momento, no se han notificado reacciones adversas en niños amamantados por madres que toman sertralina; no obstante, no se puede excluir el riesgo. No se recomienda el uso de sertralina en mujeres durante el periodo de lactancia, a menos que a juicio del médico, los beneficios superen los riesgos.

Fertilidad

No hay datos de estudios clínicos sobre la fertilidad. En estudios con animales no se observaron efectos sobre los parámetros de fertilidad. (ver también sección 5.3 Información de seguridad preclínica). Casos notificados con algunos ISRS en humanos han mostrado que el efecto sobre la calidad del esperma es reversible. No se ha observado impacto sobre la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias

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

4.8 Efectos indeseables

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

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

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Común (≥1/10)	Común (≥1/100 a <1/10)	Poco Común (≥1/1000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1000)	Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				Trombocitopenia* [§] , leucopenia* [§] , prueba anormal de la función de plaquetas* [§]	
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad*	Reacción anafilactoide* [§]	
Trastornos endocrinos				Secreción inadecuada de la hormona antidiurética* [§] , hiperprolactinemia* [§] , hipotiroidismo*	
Trastornos metabólicos y alimentarios		Disminución del apetito, aumento del apetito*		Diabetes mellitus*, hiponatremia* [§] , hipoglucemia*, hiperglucemia* [§]	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Síntomas depresivos*, ansiedad*, agitación*, bruxismo*, pesadillas*, disminución de la libido*	Alucinaciones*, agresión*, estado de confusión*, estado de ánimo eufórico*	Trastorno psicótico*	
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza*	Hipertonía*, temblores,	Síncope*, trastorno extrapiramidal*,	Síndrome serotoninérgico*	

		somnolencia, parestesia*	contracciones involuntarias de los músculos*, hipoestesia*, hipercinesia*, migraña*	§, coma*, convulsiones*§, disonía*§, acatisia*	
Trastornos oculares		Deterioro visual*	Midriasis*, edema periorbital*		
Trastornos del oído y el laberinto		Tinnitus*			
Trastornos cardíacos		Palpitaciones*	Taquicardia*	Torsade de pointes*§ (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1), prolongación del intervalo QT en el electrocardiogra ma* (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1), aumento del colesterol en la sangre*§	
Trastornos vasculares		Bochornos*	Hemorragia*, hipertensión*	Vasoconstricci ón cerebral*§ (incluidos síndromes de vasoconstricci ón cerebral reversible y de Call-Fleming)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezos*	Broncoespasmo*, epistaxis*		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas	Vómitos*, estreñimiento*, dolor abdominal*, sequedad bucal, dispepsia	Hemorragia gastrointestinal*	Pancreatitis*§	
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la alanina aminotransferasa*, aumento de la aspartato aminotransferasa*	Lesión hepática*§	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Erupción*, hiperhidrosis	Urticaria*, púrpura*, prurito*, alopecia*	Necrólisis epidérmica tóxica*§, síndrome de Stevens- Johnson*§, angioedema*§, erupción exfoliativa*§, reacción de fotosensibilidad cutánea*§	

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia*	Espasmos musculares*	Rabdomiólisis*§ trismo*§	
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria*, hematuria*, incontinencia urinaria*	Enuresis*§	
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios		Trastorno de eyaculación, disfunción sexual (ver sección 4.4), menstruación irregular*		Priapismo*, galactorrea*, ginecomastia*	
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración		Dolor de pecho*, malestar general*, pirexia*, astenia*, fatiga*	Trastornos de la marcha*, edema periférico*	Edema facial*, síndrome de abstinencia a medicamentos*§	
Pruebas complementarias		Aumento de peso*	Disminución de peso*	Prueba de laboratorio anormal*	
Lesiones, intoxicación y complicaciones procedimentales				Fractura*	

*RAM identificadas después de la comercialización.

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

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

4.9 Sobredosis

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

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

sertralina, es poco probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguinotransfusión sean de provecho.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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

Estudios clínicos

Trastorno depresivo mayor

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

placebo. La dosis media para los pacientes que completaron el estudio fue de 70 mg/día.

Trastorno obsesivo-compulsivo

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

Trastorno de pánico

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

Trastorno de estrés postraumático

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

Fobia social (trastorno de ansiedad social)

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

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

Electrofisiología cardíaca

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

Población Pediátrica

Estudio de seguridad posterior a la comercialización SPRITES

Se llevó a cabo un estudio de observación posterior a la aprobación de 941 pacientes de entre 6 y 16 años de edad para evaluar la seguridad a largo plazo del tratamiento con sertralina (con y sin psicoterapia) en comparación con la psicoterapia en la maduración cognitiva, emocional, física y puberal durante un máximo de 3 años. Este estudio se llevó a cabo en contextos de práctica clínica en niños y adolescentes con diagnósticos primarios de trastorno obsesivo-compulsivo, depresión u otros trastornos de ansiedad y evaluó la cognición [mediante el test del trazo, parte B y el Índice de Metacognición del Inventario de Evaluación Conductual de la Función Ejecutiva (BRIEF, por sus siglas en inglés), la regulación conductual/emocional (evaluada mediante el Índice de Regulación Conductual del BRIEF) y la maduración física/puberal (evaluada mediante la estatura/el peso/el índice de masa corporal (IMC) estandarizados y la Etapa de Tanner)]. La sertralina solamente se encuentra aprobada en la población pediátrica en pacientes a partir de los 6 años de edad con TOC (ver sección **4.1. - Indicaciones Terapéuticas**).

La estandarización de cada medición del desenlace primario basada en las normas de sexo y edad mostró que los resultados generales eran coherentes con el desarrollo normal. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las mediciones del desenlace primario, a excepción del peso. Se observó un hallazgo estadísticamente significativo en el peso estandarizado en los análisis comparativos; sin embargo, la

magnitud del cambio en el peso fue pequeña [cambio medio (DE) en los puntajes z estandarizados <0,5 DE] y se observó principalmente con las dosis más altas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

5.3 Información de seguridad preclínica

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

Estudios en animales jóvenes

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

Estudios en animales sobre la fertilidad

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