aspen

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ZOLOFT® 20 mg/mL

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada mL de concentrado para solución oral contiene:

Clorhidrato de sertralina (CAS 79559-97-0)……22,370 mg equivalente a 20 mg de sertralina.

Excipientes con efecto conocido

El concentrado para solución oral de Sertralina contiene etanol.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Concentrado para solución oral

**4. DETALLES CLÍNICOS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

La sertralina está indicada para el tratamiento de los síntomas de depresión, incluyendo depresión acompañada de síntomas de ansiedad, en pacientes con o sin historia de manía. Después de una respuesta satisfactoria, la continuación de la terapia con sertralina es efectiva para prevenir una recaída después del episodio inicial de depresión o recurrencia de futuros episodios depresivos.

La sertralina está indicada para el tratamiento de trastorno obsesivo compulsivo (TOC).

Después de una respuesta satisfactoria, la continuación con la terapia con sertralina es efectiva para prevenir una recaída del episodio inicial de TOC.

La sertralina está indicada en el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de los 6 años de edad con TOC.

La sertralina está indicada para el tratamiento de trastornos de pánico, con o sin agorafobia.

Después de una respuesta satisfactoria, la continuación con la terapia con sertralina es efectiva para prevenir una recaída del episodio inicial de trastorno de pánico.

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

La sertralina está indicada para el tratamiento de fobia social (trastorno de ansiedad social). Después de una respuesta satisfactoria, la continuación con la terapia con sertralina es efectiva para prevenir una recaída del episodio inicial de fobia social.

**4.2 Posología y método de administración**

La sertralina debe administrarse una sola vez al día, ya sea en la mañana o en la noche.

El concentrado para solución oral de sertralina puede administrarse con o sin los alimentos.

El concentrado para solución oral de sertralina debe diluirse antes de su uso (ver sección **6.6 - Precauciones especiales de desecho y otra manipulación**).

Tratamiento Inicial

*Depresión y TOC*

50 mg/día.

*Trastorno de Pánico, TEPT y Fobia Social*

El tratamiento se debe iniciar con 25 mg/día. Después de una semana la dosis se debe aumentar a 50 mg/día. Este régimen ha demostrado disminuir la frecuencia de efectos secundarios que surgen durante las etapas tempranas del tratamiento y que son características del trastorno de pánico.

Ajuste de la dosis

*Depresión, TOC, Trastorno de Pánico, TEPT y Fobia Social*

Los pacientes que no respondan a una dosis de 50 mg pueden beneficiarse al incrementar las dosis empleadas. Los cambios en las dosis deberán hacerse a intervalos de por lo menos una semana, hasta llegar a un máximo de 200 mg/día. Los cambios en la dosis no deben hacerse con mayor frecuencia que la de 1 vez por semana dadas las 24 horas de vida media de eliminación de la sertralina.

La instauración del efecto terapéutico puede observarse en el término de 7 días. Sin embargo, usualmente se requieren períodos más prolongados para demostrar la respuesta terapéutica, especialmente en aquellos casos de TOC.

*Mantenimiento*

La dosificación durante los tratamientos a largo plazo deberá mantenerse al nivel efectivo más bajo, con el subsiguiente ajuste de la dosis dependiendo de la respuesta terapéutica.

*Uso en Niños*

La seguridad y eficacia de la sertralina se ha establecido en pacientes pediátricos con TOC entre 6 a 17 años. La administración de sertralina en pacientes pediátricos con TOC con edades entre 13 – 17 años podrá comenzarse a dosis de 50 mg/día. El tratamiento de pacientes pediátricos con TOC en edades entre 6 – 12 años, deberá iniciarse a dosis de 25 mg/día, para luego incrementar a 50 mg/día después de una semana. Las dosis posteriores podrán incrementarse en caso de ausencia de respuesta al efectuar incrementos de 50 mg/día, hasta llegar a un máximo de 200 mg/día, según sea necesario. En un estudio clínico realizado en pacientes con edades entre 6 – 17 años con depresión o TOC, la sertralina exhibió un perfil farmacocinético similar al encontrado en adultos. Sin embargo, deberán tomarse en consideración los pesos corporales generalmente menores de los niños en comparación con los de los adultos cuando se vayan a efectuar incrementos en las dosis a partir de los 50 mg, con el fin de evitar su excesiva dosificación.

*Ajustes de las dosis en Niños y Adolescentes*

La sertralina tiene un período de vida media de eliminación de aproximadamente un día; con lo cual, no deberán efectuarse cambios en la dosificación a intervalos menores de una semana.

*Uso en Personas de Edad Avanzada*

Puede utilizarse el mismo rango de dosis utilizado en pacientes más jóvenes. En estudios clínicos en donde participaron más de 700 pacientes de edad avanzada (> 65 años) se demostró la eficacia de la sertralina en este grupo de pacientes. El patrón de incidencia de reacciones adversas en las personas de edad avanzada fue similar al de pacientes más jóvenes.

*Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática*

El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática deberá abordarse con cautela. Se deberá utilizar una dosis menor o a una menor frecuencia en pacientes con deterioro hepático (ver sección **4.4 - Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

*Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal*

La sertralina se metaboliza de manera extensiva. La excreción del medicamento sin sufrir alteración alguna constituye una ruta de eliminación de menor importancia. En razón a que se espera una baja excreción renal, no se necesita realizar un ajuste de la dosificación de sertralina con base en el grado de deterioro renal (ver sección **4.4 - Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

**4.3 Contraindicaciones**

Pacientes con hipersensibilidad conocida a la sertralina.

Está contraindicado el empleo concomitante de sertralina en pacientes que reciben inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs) (ver sección **4.4** – **Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

Está contraindicado en pacientes que usan concomitantemente pimozida (ver sección **4.5** – **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

La administración del concentrado para solución oral de sertralina junto con disulfiram está contraindicada debido al contenido de alcohol del concentrado para solución oral (ver secciones **4.4** – **Advertencias y precauciones especiales para el uso** y **4.5** – **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

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

Síndrome Serotoninérgico

Se ha reportado el desarrollo de síndromes que potencialmente amenazan la vida como síndrome serotoninérgico (SS) o síndrome neuroléptico maligno (SNM) con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), incluyendo el tratamiento con sertralina. El riesgo de SS o SNM con ISRSs se incrementa con el uso concomitante de medicamentos serotoninérgicos [incluyendo anfetaminas, triptanos y opioides (p. ej., fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina)], con medicamentos 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 (p. ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (p. ej., taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (p. ej., hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., 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 Monoaminooxidasa

Casos de reacciones graves, algunas veces fatales, han sido reportados en pacientes que reciben sertralina en combinación con un inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO), incluyendo aquellos IMAOs selectivos, selegilina, e IMAOs reversibles, moclobemida y medicamentos IMAOs, p. ej., linezolid (antibiótico reversible no selectivo IMAO) y azul de metileno. Algunos casos se presentaron con características que se asemejan al SS, con síntomas entre los cuales se incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonus (espasmo muscular), inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios del estado mental incluyendo confusión, irritabilidad y agitación extrema que progresan hasta el delirio y el coma. Por lo tanto, la sertralina no deberá usarse en combinación con un IMAO o dentro de los 14 días siguientes a la descontinuación del tratamiento con un IMAO. Igualmente, deben transcurrir 14 días después de suspender el tratamiento con sertralina, antes de iniciar un tratamiento con un inhibidor de la monoaminooxidasa (ver sección **4.3 - Contraindicaciones**).

Otros Medicamentos Serotoninérgicos

La coadministración de sertralina con otros medicamentos que intensifiquen los efectos de la transmisión serotoninérgica, tales como las anfetaminas, el triptófano, la fenfluramina y fentanilo o los agonistas de la 5-HT, o la Hierba medicinal de San Juan (*Hypericum perforatum*) deberá efectuarse con cautela y evitarse en lo posible debido al desarrollo potencial de interacción farmacodinámica.

Prolongación de QTc/Torsade de Pointes (TdP)

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

Cambio del uso de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina al uso de Antidepresivos o de medicamentos Antiobsesivos

Existe experiencia controlada limitada con respecto a los intervalos que se deben establecer para iniciar un tratamiento con sertralina después de terapias con ISRSs, antidepresivos o medicamentos antiobsesivos. Cuando se vayan a ejecutar dichos cambios debe imperar el juicio médico, particularmente cuando se trate de agentes de acción prolongada tales como la fluoxetina. No se ha establecido aún un tiempo para cambiar de un ISRS a otro.

Activación de Manía/Hipomanía

Durante los estudios previos a la comercialización, se presentaron casos de manía/hipomanía en aproximadamente el 0,4% de los pacientes tratados con sertralina. De igual manera, se han reportado casos de activación de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos afectivos importantes en tratamiento con otros medicamentos antidepresivos y antiobsesivos.

Ataques Epilépticos

Los ataques constituyen un riesgo potencial del uso de medicamentos antidepresivos y antiobsesivos. Se reportaron ataques en aproximadamente el 0,08% de los pacientes que usaron sertralina a instancias del desarrollo de un programa de tratamiento de la depresión. No se reportaron ataques en pacientes tratados con sertralina durante el desarrollo del programa de tratamiento del pánico. Durante el programa pertinente al TOC, sólo cuatro de aproximadamente 1.800 pacientes expuestos a la sertralina experimentaron ataques (aprox. un 0,2%). Tres de estos pacientes eran adolescentes, dos con un desorden epiléptico y el otro con antecedentes familiares de trastornos epilépticos, ninguno de los cuales recibía medicación anticonvulsivante alguna. En todos estos casos, la asociación con el tratamiento con la sertralina fue incierta. Debido a que la sertralina no se ha evaluado en pacientes con ataques convulsivos, debe evitarse en pacientes con epilepsia inestable; en tanto que los pacientes con epilepsia controlada deberán ser objeto de un cuidadoso seguimiento. La sertralina deberá suspenderse en todo paciente que desarrolle ataques epilépticos.

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 dosis más baja del medicamento, en armonía con las buenas prácticas de gestión de pacientes, para reducir el riesgo de una sobredosis.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y ciertos otros trastornos psiquiátricos y estos trastornos en sí son un indicador muy fuerte del suicidio. Los análisis combinados de ensayos a corto plazo controlados por placebo sobre medicamentos antidepresivos (inhibidores selectivos para la reabsorción de serotonina 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 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 años.

Disfunción Sexual

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver sección **4.8 – Efectos indeseables**). Ha habido informes de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas han continuado a pesar de la interrupción de los ISRSs.

Sangrado Anormal/Hemorragia

Ha habido reportes de anormalidades en el sangrado con ISRSs desde equimosis y púrpura hasta hemorragia potencialmente mortal. Se recomienda precaución en pacientes que toman ISRSs, particularmente en el uso concomitante con medicamentos que se conoce afectan la función plaquetaria (p. ej., antipsicóticos atípicos y fenotiazidas, la mayoría de antidepresivos triciclicos, aspirina y antiinflamatorios no esteroideos [AINES]) así como también en pacientes con una historia de trastornos de sangrado (ver sección **4.5 - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Hiponatremia

Puede ocurrir hiponatremia como resultado del tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) incluyendo la sertralina. En muchos casos, hiponatremia ocurre como resultado de un síndrome de secreción hormonal antidiurética inapropiada (SSHAI). Han sido reportados casos de los niveles de sodio en suero menores a 110 mmol/L. Los pacientes de edad avanzada pueden estar en gran riesgo de desarrollar hiponatremia con ISRSs o IRSN. También los pacientes que toman diuréticos o quienes están con depleción de volumen pueden estar en gran riesgo (ver sección **4.2 – Posología y método de administración**; Uso en Personas de Edad Avanzada). La descontinuación de sertralina debe ser considerada en pacientes con hiponatremia sintomática y la intervención médica apropiada debe ser implementada. Signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad en la concentración, daños en la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad que pueden llevar a caídas. Signos y síntomas asociados con casos más severos y/o agudos han incluido alucinaciones, síncope, ataques epilépticos, coma, paro respiratorio y muerte.

Debido a 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 cuando son tratados pacientes con depresión deben ser observadas en pacientes con TOC, trastorno de pánico, TEPT o fobia social.

Fracturas Óseas

Estudios epidemiológicos muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que reciben inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) como sertralina. El mecanismo que conduce a este riesgo no se entiende completamente.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática

La sertralina se metaboliza ampliamente en el hígado. Un estudio sobre parámetros farmacocinéticos a múltiples dosis realizado en sujetos con cirrosis estable y de carácter moderado, reveló un período prolongado de vida media de eliminación y aproximadamente un ABC (área bajo la curva) y una $C_{máx}$ tres veces superiores en comparación con los valores observados en sujetos normales. En dos grupos estudiados, no se observaron diferencias significativas en cuanto a su unión a las proteínas plasmáticas. El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática deberá considerarse con cautela. Deberán emplearse dosis menores o con una menor frecuencia en aquellos pacientes con deterioro de la función hepática.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal

En razón a que la sertralina sufre intensa metabolización, la excreción por la orina de medicamento sin modificación alguna constituye una ruta de eliminación de poca importancia. En estudios llevados a cabo en pacientes con deterioro renal de leve a moderado (aclaramiento renal: 30 – 60 mL/min) o con deterioro renal de moderado a severo (aclaramiento renal: 10 – 29 mL/min), los parámetros farmacocinéticos después de múltiples dosis ($ABC_{0-24}$ o $C_{máx}$) no fueron significativamente diferentes a los observados en los controles. Los periodos de vida media fueron similares y no se encontraron diferencias en la unión a las proteínas plasmáticas en todos los grupos estudiados. Este estudio indicó también cómo el hecho de la baja excreción renal de la sertralina permite que su dosificación no tenga que ajustarse con base en el grado de deterioro renal.

El concentrado para solución oral (sin diluir) contiene 12% de alcohol (ver secciones **4.3** – **Contraindicaciones** y **4.5** – **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Diabetes/Pérdida del Control Glicémico

Se reportaron casos de nuevos inicios de diabetes mellitus en pacientes que reciben ISRS incluyendo a sertralina. La pérdida del control glicémico incluyendo ambos, la hiperglicemia y la hipoglicemia también se reportó en pacientes con y sin diabetes preexistente. Por eso, los pacientes deben ser monitorizados para signos y síntomas de fluctuaciones de glucosa. Los pacientes con diabetes especialmente deben tener su control glicémico cuidadosamente monitoreado ya que la dosis de insulina y/o medicamentos concomitantes hipoglicémicos orales pueden necesitar un ajuste.

Pruebas de Laboratorio

Falsos positivos en orina de pruebas de detección de inmunoensayo para las benzodiazepinas han sido reportados en pacientes tratados con sertralina. Esto se debe a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Los resultados falsos positivos en las pruebas se pueden esperar durante varios días tras la interrupción del tratamiento con sertralina. Los ensayos de confirmación, tales como la cromatografía de gases/espectrometría de masas, distinguirán la sertralina de las benzodiacepinas.

Glaucoma de Ángulo Cerrado

ISRS como la sertralina puede tener un efecto sobre el tamaño de la pupila dando como resultado 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, se debe utilizar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o antecedentes de glaucoma.

Uso en Niños y Adolescentes

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**). Los médicos deben monitorear a los pacientes pediátricos en tratamiento a largo plazo para anormalidades en el crecimiento y el desarrollo.

Excipiente de efecto conocido

El concentrado para solución oral de sertralina contiene etanol.

La cantidad de etanol puede causar efectos depresores del sistema nervioso central (SNC) como somnolencia y puede alterar los efectos de otros medicamentos. La administración concomitante con medicamentos que contienen, por ejemplo, propilenglicol o etanol puede provocar la acumulación de etanol e inducir efectos adversos, especialmente en niños pequeños con capacidad metabólica baja o inmadura.

**4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Inhibidores de la Monoaminooxidasa

Ver secciones **4.3** - **Contraindicaciones** y **4.4** - **Advertencias y precauciones especiales para el uso**.

Pimozida

Un incremento de los niveles de pimozida ha sido demostrado en un estudio de dosis mínimas de pimozida (2 mg) con la coadministración de sertralina. Estos niveles incrementados no fueron asociados con ningún cambio en electrocardiograma (EKG). Mientras el mecanismo de esta interacción sea desconocido, debido al estrecho índice terapéutico de pimozida; la administración concomitante de sertralina y pimozida está contraindicada.

Concentrado para Solución Oral de Sertralina y Disulfiram

Mientras persistan los niveles séricos de disulfiram, o la actividad del acetaldehido deshidrogenasa esté reducida, la ingestión de etanol producirá una reacción adversa. Normalmente, este efecto suele durar aproximadamente una semana cuando se administran dosis estándar, sin embargo, dependiendo de la función hepática, este efecto puede mantenerse durante dos semanas después de la última dosis de disulfiram. Por lo tanto, el concentrado para solución oral de sertralina no debe utilizarse en combinación con disulfiram o en los 14 días siguientes a la interrupción del tratamiento con disulfiram (ver secciones **4.3** - **Contraindicaciones** y **4.4** - **Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

Medicamentos que Prolongan el Intervalo QTc

El riesgo de prolongación de QTc y/o arritmias ventriculares (p. ej., TdP) aumenta con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc (p. ej., algunos antisicóticos y antibióticos) (ver secciones **4.4** - **Advertencias y precauciones especiales para el uso** y **5.1** – **Propiedades farmacodinámicas**).

Depresivos del SNC y Alcohol

La coadministración de 200 mg diarios de sertralina no potencia los efectos del alcohol, carbamazepina, haloperidol o de la fenitoína sobre el desempeño psicomotriz y cognitivo de individuos sanos; sin embargo, no se recomienda el uso concomitante de sertralina con alcohol.

Litio

En estudios clínicos controlados con placebo realizados en voluntarios sanos, la coadministración de sertralina y sales de litio afectó significativamente la farmacocinética del litio, sin embargo, produjo un incremento en el tremor frente al placebo. No se conoce si dado con ello una posible interacción farmacodinámica. Por lo tanto, los pacientes deberán apropiadamente monitorearse al efectuar la coadministración de la sertralina con medicaciones, tales como el litio, las cuales pueden actuar vía mecanismos serotoninérgicos.

Fenitoína

Un estudio controlado con placebo efectuado en voluntarios sanos sugiere que la administración crónica de sertralina a dosis de 200 mg/día no produce una inhibición clínicamente importante del metabolismo de la fenitoína. No obstante, se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de la fenitoína luego de iniciar un tratamiento con sertralina, para hacer los apropiados ajustes de la dosis de fenitoína. Adicionalmente, la coadministración de fenitoína puede ocasionar una reducción de los niveles plasmáticos de sertralina.

Sumatriptán

Son más bien raros los reportes de casos posteriores a la comercialización de pacientes con debilidad, hiperreflexia, incoordinación, confusión, ansiedad y agitación con posterioridad al uso de sertralina y sumatriptán. Sin embargo, en caso de que el tratamiento concomitante de sertralina con sumatriptán reporte beneficios, se recomienda la apropiada observación de los pacientes (ver sección **4.4** - **Advertencias y precauciones especiales para el uso**: Otros Medicamentos Serotoninérgicos).

Otros Medicamentos Serotoninérgicos

Ver sección **4.4** - **Advertencias y precauciones especiales para el uso**: Síndrome Serotoninérgico, Inhibidores de la Monoaminooxidasa y Otros Medicamentos Serotoninérgicos.

Medicamentos que se ligan a las Proteínas

Debido a que la sertralina se liga a las proteínas plasmáticas, el potencial de este fármaco para interactuar con otros medicamentos que igualmente se unen a las proteínas plasmáticas deberá tenerse muy en cuenta. Sin embargo, en tres estudios formales de interacción con diazepam, tolbutamida y warfarina, respectivamente, la sertralina reveló no tener efectos significativos sobre el ligamiento de las proteínas a tales substratos (ver subsecciones Warfarina y Otras Interacciones Medicamentosas).

Warfarina

La coadministración diaria de 200 mg de sertralina con warfarina dio como resultado un pequeño pero significativo incremento en el tiempo de protrombina, cuya significancia clínica aún se desconoce. En consecuencia, deberá monitorearse cuidadosamente el tiempo de protrombina cuando se comience el tratamiento con sertralina o cuando se suspenda.

Otras Interacciones Medicamentosas

Se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con la sertralina. La coadministración de 200 mg/día de sertralina con diazepam o con tolbutamida produjo pequeños, pero estadísticamente significativos cambios en algunos parámetros farmacocinéticos. La coadministración con cimetidina provocó un decrecimiento sustancial en la tasa de aclaramiento de la sertralina. Se desconoce aún la significancia clínica de estos cambios. La sertralina no causó ningún efecto sobre la capacidad beta-bloqueadora del atenolol. No se observó interacción alguna de la sertralina suministrada a dosis de 200 mg/día conjuntamente con glibenclamida o con digoxina.

Terapia Electroconvulsiva

No existen estudios clínicos que establezcan los riesgos o los beneficios del uso combinado de la Terapia electroconvulsiva con sertralina.

Medicamentos Metabolizados por la Citocromo P450 2D6

Existe variabilidad entre los antidepresivos en cuanto al grado de inhibición de la actividad de la isozima citocromo P450 (CYP) 2D6. La significancia clínica de este hecho depende del grado de inhibición y del índice terapéutico del medicamento coadministrado. Entre los substratos CYP 2D6 con un estrecho índice terapéutico se incluyen los antidepresivos tricíclicos (TCAs) y los antiarrítmicos de clase 1C tales como la propafenona y la flecainida. En estudios de interacción formales, la dosificación crónica de sertralina 50 mg diarios produjo una mínima elevación (23 – 37%, en promedio) en los niveles plasmáticos en estado de equilibrio de la desipramina (un indicador de la actividad de la isoenzima CYP 2D6).

Medicamentos Metabolizados por Otras Enzimas CYP (CYP 3A3/4, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 1A2)

*CYP 3A3/4*

Los estudios de interacción *in vivo* han demostrado que la administración crónica de 200 mg diarios de sertralina no inhibe la 6-ß hidroxilación mediada por la CYP 3A3/4 del cortisol endógeno como tampoco el metabolismo de la carbamazepina o la terfenadina. Por otra parte, la administración a largo plazo de 50 mg diarios de sertralina no inhibe el metabolismo del alprazolam mediado por la CYP 3A3/4. Los datos sugieren que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante de la CYP 3A3/4.

La coadministración de sertralina con metamizol, que es un inductor de las enzimas metabolizadoras, incluyendo CYP2B6 y CYP3A4, puede causar una reducción de las concentraciones plasmáticas de sertralina con una posible disminución de la eficacia clínica, por lo que se recomienda precaución cuando se administran metamizol y sertralina simultáneamente; la respuesta clínica y/o los niveles de medicamento deben monitorizarse según proceda.

*CYP 2C9*

La aparente carencia de efectos clínicamente significativos de la administración crónica de sertralina a dosis de 200 mg/día sobre las concentraciones plasmáticas de tolbutamida, fenitoína y warfarina sugiere que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante de la CYP 2C9 (ver subsecciones Otras Interacciones Medicamentosas, Fenitoína y Warfarina).

*CYP 2C19*

La aparente carencia de efectos clínicamente significativos de la administración crónica de sertralina a dosis de 200 mg/día sobre las concentraciones plasmáticas de diazepam sugiere que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante de la CYP 2C19 (ver subsección Otras Interacciones Medicamentosas).

*CYP 1A2*

Estudios *in vitro* indican que la sertralina tiene un pequeño o nulo potencial para inhibir la CYP 1A2.

**4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Embarazo

Se han realizado estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis aproximadamente 20 y 10 veces superiores a la dosis (mg/kg) máxima diaria de sertralina en humanos, respectivamente. No hay evidencias de teratogenicidad a ninguno de los niveles de dosis estudiados. A una dosis 2,5 a 10 veces mayores a la máxima diaria recomendada para humanos, se encontró que la sertralina estaba asociada con una osificación retardada en los fetos, probablemente como consecuencia de sus efectos sobre la matriz ósea.

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 primer mes previo al nacimiento.

Se observó una disminución de la supervivencia neonatal con posterioridad a la administración maternal de sertralina a dosis cinco veces superiores a la dosis (mg/kg) máxima recomendada para humanos. Efectos similares sobre la supervivencia neonatal se han descrito para otros medicamentos antidepresivos. Se desconoce aún la significancia clínica de estos efectos.

No se cuenta con estudios adecuados y bien controlados en mujeres en embarazo. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, la sertralina deberá usarse durante el embarazo solo si los beneficios percibidos superan a los riesgos.

En caso de que la sertralina se utilice durante el embarazo y lactancia, el médico deberá estar consciente de que los síntomas, incluyendo aquellos compatibles con reacciones de abstinencia, ya han sido reportados en algunos neonatos cuyas madres siguen una terapia con antidepresivos como los ISRSs, grupo al cual pertenece la sertralina.

Las mujeres con alta posibilidad de quedar embarazadas deberán emplear un método adecuado de contracepción si están tomando sertralina.

La exposición a los ISRSs durante los últimos meses de embarazo puede producir un riesgo incrementado de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (HPPRN). La HPPRN ocurre en 1 a 2 por 1.000 nacimientos vivos en la población general y está asociado con una substancial morbilidad neonatal y mortalidad. En un estudio prospectivo de casos controlados de 377 mujeres cuyos infantes nacieron con HPPRN y 836 mujeres cuyos infantes nacieron saludables, el riesgo de desarrollar HPPRN fue aproximadamente 6 veces más alto para los infantes expuestos a los ISRSs después de la semana 20 de gestación comparados con los infantes que no fueron expuestos a los antidepresivos durante el embarazo. Un estudio de 831.324 infantes nacidos en Suecia en 1997 – 2005 se encontró HPPRN en un índice de riesgo de 2,4 (95% CI 1,2 – 4,3) asociados con el uso de ISRSs por las pacientes maternales "en fase temprana de embarazo" y un radio de riesgo de HPPRN de 3,6 (95% CI 1,2 – 8,3) asociados con una combinación de uso de pacientes maternales de los ISRSs "en fase temprana de embarazo" y en prescripción de ISRSs prenatales "en una fase tardía de embarazo".

Lactancia

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

Fertilidad

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

**4.7 Efectos sobre la capacidad para manejar y usar máquinas**

Los estudios de farmacología clínica han demostrado que la sertralina no posee efectos sobre el desempeño psicomotriz. Sin embargo, al igual que los medicamentos psicotrópicos, pueden deteriorar las capacidades mentales y físicas requeridas para la ejecución de actividades potencialmente peligrosas tales como la conducción de vehículos o la operación de maquinaria. En consecuencia, deberá advertirse al paciente de tales riesgos.

**4.8 Efectos indeseables**

Los efectos secundarios comúnmente observados en estudios doble ciego controlados con placebo en pacientes con TOC, trastorno de pánico, TEPT y fobia social fue similar al observado en los estudios clínicos realizados 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 (≥1/1.000 a <1/100) | Raro (≥1/10.000 a <1/1.000) | 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 | sintomas depresivos*, ansiedad*, agitación*, bruxismo*, pesadillas*, disminución de la libido* | alucinaciones*, agresión*, estado de confusión*, estado de ánimo eufórico* | trastorno psicótico* | |
| Trastornos del sistema nervioso | mareos, dolor de cabeza* | hipertonía*, temblores, somnolencia, parestesia* | síncope*, trastorno extrapiramidal*, contracciones involuntarias de los músculos*, hipoestesia*, hipercinesia*, migraña* | síndrome serotoninérgico*§, coma*, convulsiones*§, distonia*§, 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 electrocardiograma* (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1), aumento del colesterol en la sangre*§ | |
| Trastornos vasculares | | bochornos* | hemorragia*, hipertensión* | vasoconstricción cerebral*§ (incluidos síndromes de vasoconstricción cerebral reversible y de Call-Fleming) | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | bostezos* | broncoespasmo*, epistaxis* | neumonía eosinofílica*§ | |
| Trastornos gastrointestinales | diarrea, náuseas | vómitos*, estreñimiento*, dolor abdominal*, sequedad bucal, dispepsia | hemorragia gastrointestinal* | pancreatitis*§ | |
| Trastornos hepatobiliares | | | aumento de la alanina aminotransferasa*, aumento del 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 Sobredosificación**

La sertralina posee un margen de seguridad dependiente de la población de pacientes y/o medicamentos concomitantes. Las muertes reportadas involucran sobredosis de sertralina, sola o en combinación con otros medicamentos y/o alcohol. Por consiguiente, toda sobredosificación deberá atacarse agresivamente. Los síntomas de sobredosis incluyen mediadas por la serotonina, se mencionan aquellos efectos secundarios tales como electrocardiograma QT prolongado, TdP (ver secciones **4.4 - Advertencias y precauciones especiales para el uso, 4.5 - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y 5.1 - Propiedades farmacodinámicas**), somnolencia, disturbios gastrointestinales (náuseas y vómito), taquicardia, temblores, agitación y mareos. El efecto menos reportado es el coma.

No existen al momento antídotos específicos contra la sertralina. Entre las medidas a tomar se encuentra el establecer y mantener las vías aéreas despejadas y asegurar una adecuada oxigenación y ventilación, en caso de ser necesario. El carbón activ