



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-3355-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 9 de Abril de 2018

Referencia: 1-0047-0000-012818-14-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012818-14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada: ZOLOFT / SERTRALINA, forma farmacéutica y concentración: TABLETAS, SERTRALINA 50 mg y 100 mg, autorizado por el Certificado N° 42.749.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2018-06654894-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: ZOLOFT / SERTRALINA, forma farmacéutica y concentración: TABLETAS, SERTRALINA 50 mg y 100 mg, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° ***, cuando el mismo se presente de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-012818-14-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.04.09 09:37:51 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

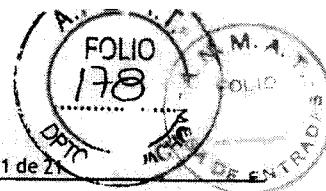
Roberto Luis Ledo
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.04.09 09:37:53 -03'00'

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
ZOLOFT, Tabletas

Página 1 de 21



PROYECTO DE PROSPECTO

ZOLOFT SERTRALINA TABLETAS

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada tableta contiene:	50 mg	100 mg
Clorhidrato de sertralina	55,95 mg	111,90 mg
Hidroxipropilcelulosa	4,5 mg	9 mg
Fosfato dibásico de calcio dihidratado	24 mg	48 mg
Celulosa microcristalina	44,925 mg	89,850 mg
Glicolato de almidón sódico	18,75 mg	37,5 mg
Estearato de magnesio	1,875 mg	3,75 mg
Opadry	4,5 mg	9 mg
Agua purificada	C.S.	C.S.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo

Código ATC: N06AB06

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

La sertralina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación neuronal de serotonina (5-HT) *in vitro* lo que resulta en la potenciación de los efectos de la 5-HT en animales. La sertralina tiene sólo efectos muy débiles sobre la recaptación neuronal de norepinefrina y dopamina. En dosis clínicas, la sertralina bloquea la captación de la serotonina dentro de las plaquetas humanas. La sertralina no posee acción estimulante, sedativa o anticolinérgica ni cardiotoxicidad en animales. En estudios controlados en voluntarios normales, la sertralina no produjo sedación y no interfirió con la actividad psicomotriz. De acuerdo con su inhibición selectiva de la captación de 5-HT, la sertralina no aumenta la actividad catecolaminérgica.

Estudios *in vitro* han demostrado que la sertralina no tiene afinidad para los receptores muscarínicos (colinérgicos), serotoninérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos, GABAminérgicos o benzodiazepínicos.

Propiedades Farmacocinéticas

La sertralina muestra una farmacocinética proporcional a la dosis en el rango de 50 a 200 mg. En el hombre, luego de una dosis diaria oral única en el rango de 50 a 200 mg durante 14 días, las concentraciones plasmáticas pico (C_{max}) de la sertralina se producen entre las 4,5 y 8,4 horas luego de la dosis. El perfil farmacocinético en adolescentes y ancianos no es significativamente diferente del de los adultos entre 18 y 65 años. El promedio de la vida media de la sertralina para hombres y mujeres jóvenes y ancianos varía de 22 a 36 horas. Consistentemente con la vida media de eliminación terminal hay aproximadamente una acumulación del doble hasta concentraciones de equilibrio, las cuales se logran luego de una semana con una dosis diaria única. Aproximadamente el 98% de la droga circulante está unida a las proteínas plasmáticas. Estudios en animales indican que la sertralina tiene un gran volumen aparente de distribución.

Se ha demostrado que la farmacocinética de la sertralina en pacientes pediátricos con TOC es comparable con la de los adultos (aunque el metabolismo de la sertralina en pacientes pediátricos es un poco más eficiente). Sin embargo, se recomienda utilizar dosis menores en pacientes pediátricos, debido a su menor peso corporal (especialmente aquellos pacientes entre 6 y 12 años de edad), para evitar niveles plasmáticos excesivos.

LLD_Arg_CDSv18.0_13Feb2014_USPI_08Jun2017_v2.0

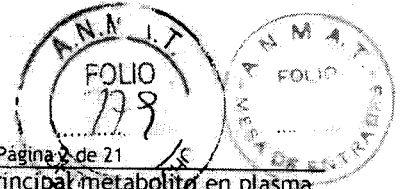
PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Ingeniera Técnica

IF-2018-00000000-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
ZOLOFT, Tabletas

Página 2 de 21



La sertralina sufre un amplio primer paso hepático en su metabolismo. El principal metabolito en plasma, N-demetilsertralina, es sustancialmente menos activo que la sertralina (cerca de 20 veces) *in vitro* y no hay evidencia de actividad hepática en modelos de depresión *in vivo*. La vida media de N-demetilsertralina está en el rango de 62-104 horas. La sertralina y N-demetilsertralina son extensamente metabolizadas en el hombre y los metabolitos resultantes son excretados con las heces y la orina en cantidades similares. Sólo una pequeña cantidad (< 0,2%) de la sertralina es excretada por orina sin modificación. La comida no cambia significativamente la biodisponibilidad de las tabletas de la sertralina.

Edad: El clearance plasmático de la sertralina en un grupo de 16 pacientes de edad (8 de sexo masculino, 8 de sexo femenino) tratados durante 14 días a una dosis de 100 mg/día fue aproximadamente 40% menor que en un grupo similarmente estudiado de individuos más jóvenes (25 a 32 años). Por lo tanto, el estado de equilibrio en pacientes de mayor edad debería ser alcanzado luego de dos a tres semanas. El mismo estudio mostró un clearance disminuido de demetilsertralina en hombres de mayor edad pero no en mujeres de mayor edad.

Enfermedad hepática: Como podría ser predecido debido a su sitio primario de metabolismo, el deterioro hepático puede afectar la eliminación de la sertralina. En pacientes con deterioro hepático leve crónico (n=10; 8 pacientes con valores de Child Pugh de 5-6 y 2 pacientes con valores de Child Pugh de 7-8) que recibieron 50 mg de sertralina por día durante 21 días, el clearance de la sertralina se redujo, resultando en aproximadamente una exposición 3 veces mayor comparada con voluntarios de la misma edad sin deterioro hepático (n=10). La exposición a H-demetilsertralina fue aproximadamente 2 veces mayor comparada con voluntarios de la misma edad sin deterioro hepático. No se observaron diferencias significativas en la unión a proteínas plasmáticas entre los dos grupos. No se han estudiado los efectos de la sertralina en pacientes con deterioro hepático moderado y severo. Los resultados sugieren que la utilización de la sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe ser encarada con cautela. Si se administra la sertralina a pacientes con enfermedad hepática, se debe utilizar una dosis menor o menos frecuente (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Enfermedad renal: La sertralina es metabolizada ampliamente; la excreción de la droga intacta en orina es una ruta menor de eliminación. En voluntarios con deterioro renal leve a moderado (clearance creatinina = 30-60 mL/min), moderado a severo (clearance creatinina = 10-29 mL/min) o severo (en hemodiálisis) (n=10 en cada grupo), la farmacocinética y unión a proteínas de 200 mg de sertralina por día durante 21 días no fueron distintas de las de voluntarios de igual edad sin deterioro renal (n=12). Por lo tanto, la farmacocinética de múltiples dosis de sertralina no parece ser afectada por el deterioro renal.

INDICACIONES

Trastorno depresivo mayor: ZOLOFT (clorhidrato de sertralina) está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor en adultos.

La eficacia de ZOLOFT en el tratamiento de episodios de trastorno depresivo fue establecida en ensayos controlados de 6 a 8 semanas en pacientes adultos ambulatorios cuyos diagnósticos se aproximan más a la categoría DSM-III del trastorno depresivo mayor.

Un episodio depresivo mayor implica un prominente y relativamente persistente estado de ánimo depresivo disfórico que usualmente interfiere con el funcionamiento diario (casi todos los días durante al menos 2 semanas), debe incluir por lo menos 4 de los siguientes ocho síntomas: cambio en el apetito, cambio en el sueño, agitación o retardo psicomotor, pérdida de interés en actividades habituales o disminución del deseo sexual, aumento de la fatiga, sentimientos de culpa o inutilidad, lentitud de pensamiento o dificultad para concentrarse e intento de suicidio o ideas suicidas.

La acción antidepresiva de ZOLOFT en pacientes hospitalizados deprimidos no ha sido adecuadamente estudiada.

La eficacia de ZOLOFT, para mantener una respuesta antidepresiva de hasta 44 semanas luego de un tratamiento agudo abierto de 8 semanas (52 semanas en total) fue demostrada en un estudio clínico controlado con placebo. Se debe reevaluar periódicamente la utilidad del medicamento en pacientes que reciben ZOLOFT por períodos prolongados.

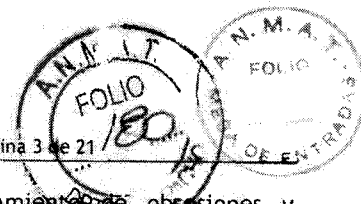
LLD_Arg_CDSv18.0_13Feb2014_USPI_08Jun2017_v2.0

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Luzzano
Co-Directora Técnica
IF-2018-06054894-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
ZOLOFT, Tabletas

Página 3 de 21



Trastorno obsesivo compulsivo: ZOLOFT está indicado para el tratamiento de obsesiones y compulsiones en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo (TOC) según se define en el DSM-III-R; es decir, las obsesiones o compulsiones causan ansiedad marcada, consumen tiempo o interfieren significativamente con las actividades sociales o laborales.

La eficacia de ZOLOFT se estableció en ensayos de 12 semanas con pacientes ambulatorios obsesivos-compulsivos con diagnóstico de trastorno obsesivo compulsivo definido según los criterios del DSM III o DSM III R.

El trastorno obsesivo compulsivo se caracteriza por ideas, pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes (obsesiones) que son comportamientos ego distónicos y/o repetitivos, con un propósito determinado e intencionales (compulsiones) que son reconocidos por la persona como excesivos o no razonables.

La eficacia de ZOLOFT en el mantenimiento de una respuesta, en pacientes con TOC que respondieron durante una fase de tratamiento de 52-semanas mientras tomaron ZOLOFT y luego fueron observados para detectar recaída durante un periodo de hasta 28 semanas, se demostró en un ensayo controlado por placebo. No obstante, el médico que decide utilizar ZOLOFT por periodos prolongados debe reevaluar periódicamente la utilidad del fármaco a largo plazo para cada paciente individual (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Trastorno de angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia: ZOLOFT está indicado para el tratamiento del trastorno de angustia (pánico) en adultos, con o sin agorafobia, según definido en DSM-IV. El trastorno de angustia se caracteriza por la aparición de crisis inesperadas de angustia e inquietud con respecto a tener nuevos ataques, preocupación sobre las consecuencias de las crisis y/o un cambio significativo en el comportamiento relacionado a las crisis.

La eficacia de ZOLOFT se estableció en tres ensayos de 10 12 semanas en pacientes adultos con trastorno de angustia cuyos diagnósticos correspondieron a la categoría de trastorno de angustia del DSM III R.

El trastorno de angustia (DSM IV) se caracteriza por crisis recurrentes inesperadas de angustia, es decir, un periodo discreto de temor o incomodidad intensos en el cual cuatro (o más) de los siguientes síntomas se desarrollan en forma abrupta y alcanzan un pico dentro de los 10 minutos: (1) palpitaciones, o frecuencia cardíaca acelerada; (2) sudor; (3) temblor o agitación; (4) sensación de dificultad para respirar o asfixia; (5) sensación de atragantamiento; (6) dolor o molestia en el pecho; (7) náuseas o molestias digestivas; (8) sensación de mareo, inestabilidad, aturdimiento, o desmayo; (9) desrealización (sensación de irrealidad) o despersonalización (estar separado de uno mismo); (10) temor a perder el control; (11) temor de morir; (12) parestesias (entumecimiento o sensación de hormigueo); (13) escalofríos o sofocos.

La eficacia de ZOLOFT en el mantenimiento de una respuesta, en pacientes adultos con trastorno de angustia que respondieron durante una fase de tratamiento de 52-semanas mientras tomaron ZOLOFT y luego fueron observados para detectar recaída durante un periodo de hasta 28 semanas, se demostró en un ensayo controlado por placebo. No obstante, el médico que decide utilizar ZOLOFT por periodos prolongados debe reevaluar periódicamente la utilidad del fármaco a largo plazo para cada paciente individual (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Trastorno por estrés postraumático (TEPT): ZOLOFT está indicado para el tratamiento del trastorno por estrés postraumático en adultos.

La eficacia de ZOLOFT en el tratamiento de TEPT en pacientes ambulatorios cuyos diagnósticos cumplieran con la definición de TEPT del DSM-III-R fue establecida en dos estudios clínicos de 12 semanas de duración, controlados por placebo.

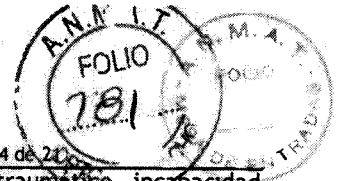
El TEPT, como se define según el DSM III R/IV, requiere exposición a un evento traumático que haya involucrado muerte real o amenaza de muerte, o lesión seria, o amenaza de la integridad física propia o de otros, y una respuesta que involucra temor intenso, indefensión u horror. Los síntomas que aparecen como resultado de la exposición a un evento traumático incluyen la re-experimentación del evento en la forma de pensamientos intrusivos, re-vivencias o sueños e inquietud psicológica intensa, y reactividad psicológica al exponerse a estímulos internos o externos que simbolizan o recuerdan un aspecto del

LLD_Arg_CDSv18.0_13Feb2014_USPI_08Jun2017_v2.0

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co. Directora Técnica

IF-2018-06654894-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto
ZOLOFT, Tabletas

Página 4 de 20

acontecimiento traumático; evitación de situaciones reminiscentes del evento traumático, incapacidad para recordar detalles del evento, y/o enlentecimiento de la respuesta general manifestado como una disminución del interés en actividades significativas, alejamiento de otros, restricción de la vida afectiva o sensación de futuro desolador; y síntomas de activación autonómica incluyendo hipervigilancia, respuestas exageradas de sobresalto, trastornos del sueño, deterioro de la concentración, e irritabilidad o estallidos de ira. Un diagnóstico de TEPT requiere que los síntomas estén presentes por al menos un mes y que causen inquietud clínicamente significativa o alteraciones las actividades sociales, laborales o de otras áreas importantes.

La eficacia de ZOLOFT en el mantenimiento de una respuesta en pacientes adultos con TEPT por hasta 28 semanas tras 24 semanas de tratamiento abierto se demostró en un ensayo controlado por placebo. No obstante, el médico que elige utilizar ZOLOFT por períodos prolongados debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del fármaco para el paciente en cuestión (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Trastorno de ansiedad social: ZOLOFT está indicado para el tratamiento del trastorno de ansiedad social (también conocido como fobia social) en adultos.

La eficacia de ZOLOFT en el tratamiento del trastorno de ansiedad social se estableció en dos ensayos controlados por placebos de pacientes adultos diagnosticados con trastorno de ansiedad social según se define por los criterios del DSM-IV.

El trastorno de ansiedad social, definido por el DSM-IV, se caracteriza por un temor marcado y persistente a situaciones sociales o de desempeño que involucren exposición a personas no familiares o probable escrutinio por otros y por temor de actuar en forma humillante o avergonzante. La exposición a las situaciones sociales temidas provoca casi invariablemente una respuesta inmediata de ansiedad, que puede tomar la forma de una crisis de angustia situacional o más o menos relacionada con una situación. Además, los pacientes reconocen que el temor es excesivo o irracional. Las situaciones sociales o actuaciones en público temidas se evitan o bien se experimentan con ansiedad o malestar intensos. Los comportamientos de evitación, la anticipación ansiosa, o el malestar que aparece en la(s) situación(es) social(es) o actuación(es) en público temida(s) interfieren acusadamente con la rutina normal del individuo, con sus relaciones laborales (o académicas) o sociales, o bien producen un malestar clínicamente significativo.

La eficacia de ZOLOFT en el mantenimiento de una respuesta en pacientes adulto con trastorno de ansiedad social por hasta 24 semanas tras 20 semanas de tratamiento con ZOLOFT se demostró en un ensayo controlado por placebo. Los médicos que prescriban ZOLOFT por períodos prolongados deben reevaluar periódicamente la utilidad del fármaco a largo plazo para cada paciente individual.

Trastorno disfórico premenstrual (TDPM): ZOLOFT está indicado para el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual (TDPM) en adultos.

La eficacia de ZOLOFT en el tratamiento del TDPM se demostró en 2 estudios controlados con placebo realizados con pacientes externas que cumplieran con los criterios de la categoría de TDPM establecidos en el DSM-III-R/IV, a las cuales se les administró el tratamiento durante 3 ciclos menstruales.

Las características esenciales del TDPM incluyen un estado de ánimo marcadamente depresivo, ansiedad o tensión, labilidad afectiva e ira o irritabilidad persistentes. Otras de las características son pérdida del interés por realizar actividades, dificultad para concentrarse, falta de energía, alteraciones del apetito o del sueño, y sensación de pérdida del control. Los síntomas físicos asociados al TDPM incluyen hiperestesia mamaria, cefalea, dolor articular y muscular, inflamación y aumento de peso. Estos síntomas generalmente se producen durante la fase lútea y remiten dentro de los pocos días posteriores de la aparición de la menstruación; la alteración afecta en gran medida las actividades laborales o escolares o las actividades sociales habituales y las relaciones con otras personas. Al realizar el diagnóstico se debe tener la precaución de descartar otros trastornos cíclicos del estado de ánimo que pueden exacerbarse con el tratamiento con un antidepresivo.

No se ha evaluado sistemáticamente en estudios clínicos controlados la eficacia de ZOLOFT en tratamientos prolongados, es decir durante más de 3 ciclos menstruales. Por lo tanto, el médico que decida administrar ZOLOFT durante períodos prolongados debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del fármaco en cada paciente en particular (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

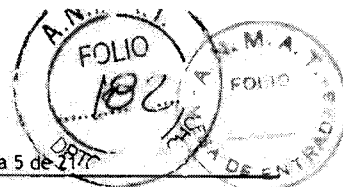
LLD_Arg_CDSv18.0_13Feb2014_USPI_08Jun2017_v2.0

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
IF-2018-0664894-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
ZOLOFT, Tabletas

Página 5 de 21



POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

ZOLOFT debe ser administrado una vez al día, ya sea a la mañana o a la noche. Las tabletas de ZOLOFT pueden administrarse con o sin las comidas.

Tratamiento Inicial:

Trastorno depresivo mayor y trastorno obsesivo compulsivo (TOC):

Se deben administrar 50 mg/día de sertralina.

Trastorno de angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia, Trastorno por estrés postraumático (TEPT) y trastorno de ansiedad social:

La terapia debe iniciarse con 25 mg/día. Luego de una semana, la dosis se debe aumentar a 50 mg una vez al día. Se ha demostrado que este régimen de dosificación reduce la frecuencia de los efectos adversos emergentes del tratamiento, característicos del trastorno de angustia (pánico) con o sin agorafobia.

Trastorno disfórico premenstrual (TDPM):

El tratamiento con ZOLOFT debe comenzar con una dosis de 50 mg/día, ya sea todos los días durante el ciclo menstrual o bien durante la fase lútea del ciclo menstrual, en función de la evaluación clínica. Si bien no se ha establecido la relación entre la dosis y el efecto para el TDPM, se administraron a las pacientes dosis de 50 a 150 mg/día con incrementos de la dosis en el momento de la aparición de cada ciclo menstrual. Las pacientes que no responden a la dosis de 50 mg/día pueden beneficiarse con un incremento de la dosis (con incrementos de 50 mg/ciclo menstrual) hasta un máximo de 150 mg/día si el tratamiento se administra diariamente durante todo el ciclo menstrual o hasta un máximo de 100 mg/día cuando el tratamiento se administra durante la fase lútea del ciclo menstrual. Si se ha optado por administrar una dosis de 100 mg/día durante la fase lútea, se deberá aumentar la dosis 50 mg/día durante tres días al comienzo de cada período de administración de dosis durante cada fase lútea.

Titulación:

Trastorno depresivo mayor, TOC, trastorno de angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia y TEPT:

Los pacientes que no responden a una dosis de 50 mg pueden beneficiarse con un incremento de la dosis. Los cambios de dosis deben ser hechos con intervalos de al menos una semana, hasta un máximo de 200 mg/día. Los cambios en la dosis no deben ser hechos con mayor frecuencia que una vez por semana debido a que la vida media de la sertralina es de 24 horas.

El comienzo del efecto terapéutico se puede notar en 7 días. Sin embargo, usualmente se requieren periodos más largos para demostrar respuesta terapéutica, especialmente en TOC.

Mantenimiento:

La dosificación durante la terapia de mantenimiento prolongada debe mantenerse en el nivel efectivo más bajo, con el ajuste subsiguiente dependiendo de la respuesta terapéutica.

Uso en niños:

La seguridad y eficacia de la sertralina ha sido establecida en pacientes pediátricos con TOC de 6 a 17 años de edad. La administración de la sertralina a pacientes pediátricos con TOC de 13 a 17 años debe comenzar con 50 mg/día. La terapia de pacientes pediátricos con TOC de 6 a 12 años debe comenzar con 25 mg/día, aumentando a 50 mg/día luego de una semana. En caso de falta de respuesta, la dosis subsiguiente puede ser aumentada en incrementos de 50 mg/día, hasta 200 mg/día según sea necesario. En un estudio clínico en pacientes de 6 a 17 años de edad con depresión o TOC, la sertralina presentó una farmacocinética similar a la obtenida en adultos. Sin embargo, al aumentar la dosis de 50 mg/día, se debe considerar el menor peso corporal de los niños comparado con los adultos.

Titulación en niños y adolescentes:

LLD_Arg_CDSv18.0_13Feb2014_USPI_08Jun2017_v2.0

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co. Directora Técnica
IF-2018-0654894-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
ZOLOFT, Tabletas

Página 6 de 21



La sertralina tiene una vida media de eliminación de aproximadamente un día, los cambios en la dosificación deben hacerse en intervalos no menores a una semana.

Uso en ancianos:

El mismo rango de dosis puede ser utilizado tanto en ancianos como en pacientes más jóvenes. Más de 700 pacientes ancianos (> 65 años) han participado en estudios clínicos que han demostrado la eficacia de la sertralina en esta población de pacientes. El patrón e incidencia de efectos adversos en ancianos fue similar al obtenido en pacientes más jóvenes.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

El uso de la sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe hacerse con cautela. En pacientes con deterioro hepático se debe utilizar una dosis menor o menor frecuencia en la dosis (ver Propiedades Farmacocinéticas).

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

La sertralina es ampliamente metabolizada. La excreción de la sertralina como droga intacta en la orina es una ruta de eliminación menor. Debido a su baja excreción renal, la dosis de la sertralina no debe ser ajustada de acuerdo al grado de deterioro renal (ver Propiedades Farmacocinéticas).

CONTRAINDICACIONES

El uso concomitante de la sertralina en pacientes tomando inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) está contraindicado (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).
El uso concomitante de la sertralina en pacientes tomando pimozida está contraindicado (ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).
La sertralina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o a cualquiera de los componentes de la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en niños y adolescentes con depresión mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:
a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos y menores de 18 años tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.
Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes.
Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.
Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

Suicidabilidad y drogas antidepresivas

LLD_Arg_CDSv18.0_13Feb2014_USPI_08Jun2017_v2.0

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
IF-2018-0664894-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
ZOLOFT, Tabletas



En comparación con el placebo, las drogas antidepresivas aumentaron el riesgo de ideación y comportamiento suicidas (suicidabilidad) en niños, adolescentes y jóvenes adultos en estudios a corto plazo del trastorno depresivo mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. Ante el posible uso de ZOLOFT o cualquier otro antidepresivo en niños, adolescentes o jóvenes adultos, se debe evaluar este riesgo con la necesidad clínica. Los estudios a corto plazo no indicaron un aumento del riesgo de suicidabilidad a causa del uso de antidepresivos en comparación con la utilización de placebo en adultos mayores de 24 años; hubo una disminución del riesgo con el uso de antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años de edad y mayores. La depresión, junto con otros determinados trastornos psiquiátricos, está relacionada con un aumento del riesgo de suicidio. Se debe monitorear apropiadamente a los pacientes de cualquier edad que inicien una terapia con antidepresivos y se debe hacer un seguimiento atento para detectar un posible empeoramiento clínico, suicidabilidad o la aparición de cambios anormales en el comportamiento. Al informar tanto a familiares como a las personas a cargo del cuidado del paciente se debe hacer hincapié en la necesidad de que haya una supervisión atenta del paciente y comunicación con el médico que haya recetado el uso del fármaco. No está aprobado el uso de ZOLOFT en pacientes pediátricos excepto en el caso de aquellos con trastorno obsesivo compulsivo (TOC).

Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio

Aquellos pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), tanto pacientes adultos como pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento del cuadro de depresión y/o la aparición de ideaciones y comportamientos suicidas (suicidabilidad) o de cambios en el comportamiento, ya sea que reciban drogas antidepresivas o no, y dicho riesgo puede persistir hasta tanto se logre una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido que conllevan los cuadros de depresión junto con otros trastornos psiquiátricos, y estos desórdenes en sí mismos son los indicadores de suicidio más fuertes. No obstante, desde hace tiempo existe la preocupación de que los antidepresivos puedan ser responsables de inducir el empeoramiento de la depresión y la aparición de suicidabilidad en algunos pacientes durante las primeras etapas del tratamiento. Los análisis combinados de estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo sobre drogas antidepresivas (ISRS y otros) revelaron que estas drogas aumentan el riesgo de padecer ideaciones y comportamientos suicidas (suicidabilidad) en niños, adolescentes y jóvenes adultos (de entre 18 y 24 años de edad) que sufren trastorno depresivo mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. En estudios a corto plazo no se observó un aumento del riesgo de suicidabilidad con el uso de antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años de edad; hubo una reducción con el uso de antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años de edad y mayores.

Los análisis combinados de estudios controlados con placebo llevados a cabo en niños y adolescentes con TDM, trastorno obsesivo compulsivo (TOC) u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 24 estudios a corto plazo sobre el uso de 9 drogas antidepresivas en más de 4.400 pacientes. Los análisis combinados de estudios controlados con placebo llevados a cabo en adultos con TDM u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 295 estudios a corto plazo (con una mediana de duración de 2 meses) sobre el uso de 11 drogas antidepresivas en más de 77.000 pacientes. Se observó una variación considerable en el riesgo de suicidabilidad entre las distintas drogas, pero hubo una tendencia al aumento del riesgo en los pacientes más jóvenes con el uso de casi todas las drogas estudiadas. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de suicidabilidad entre las distintas indicaciones; la mayor incidencia se dio en el TDM. Las diferencias relacionadas al riesgo (fármaco respecto del uso de placebo), sin embargo, fueron relativamente estables dentro de los grupos de edad y entre las indicaciones. Las diferencias relacionadas al riesgo (las diferencias entre la droga y el placebo en el número de casos de suicidabilidad por 1.000 pacientes tratados) se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1	
Rango de edad	Diferencias entre la droga y el placebo en el número de casos de suicidabilidad cada 1.000 pacientes tratados
<18	Aumentos en comparación con la utilización de placebo 14 casos adicionales
18-24	5 casos adicionales

LLD_Arg_CDSv18.0_13Feb2014_USPI_08Jun2017_v2.0

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
IF-2018-06754894-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
ZOLOFT, Tabletas

Página 8 de 21



25-64	Disminuciones respecto del uso de placebo
≥65	1 caso menos
	6 casos menos

No ocurrieron casos de suicidio en ninguno de los ensayos pediátricos. Hubo casos de suicidios en los ensayos realizados en adultos, pero la cantidad no fue suficiente para obtener conclusiones en relación con los efectos del fármaco sobre los casos de suicidio.

Se desconoce si el riesgo de suicidabilidad se extiende con el uso prolongado del fármaco, es decir, luego de varios meses. Sin embargo, hay pruebas suficientes de estudios de mantenimiento controlados con placebo realizados en adultos que padecen cuadros de depresión que indican que el uso de antidepresivos puede demorar la recurrencia de la depresión.

Se debe monitorear apropiadamente a todos los pacientes que reciban una terapia con antidepresivos por cualquier indicación y se debe hacer un seguimiento atento para detectar un posible empeoramiento clínico, suicidabilidad o la aparición de cambios anormales en el comportamiento, particularmente durante los primeros meses del curso de una terapia farmacológica, o en los momentos de indicar cambios en la dosis, ya sean aumentos o disminuciones.

En el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con antidepresivos que padecen trastorno depresivo mayor u otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, se han informado los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (agitación psicomotora), hipomanía y manía. Si bien no se ha establecido un nexo causal entre la aparición de estos síntomas y el empeoramiento del cuadro de depresión y/o de impulsos suicidas, se teme que estos síntomas puedan ser los precursores de la aparición de suicidabilidad.

Se debe proceder cuidadosamente a la hora de modificar el régimen terapéutico, incluso la posibilidad de interrumpir la administración del medicamento, en aquellos pacientes cuya depresión empeora persistentemente, o que comenzaron a experimentar la aparición de suicidabilidad o de síntomas que pueden ser precursores del empeoramiento de la depresión o de la suicidabilidad, en particular si estos síntomas son graves, aparecen repentinamente o no formaban parte de los síntomas de presentación del paciente.

Si se decide interrumpir el tratamiento, debe disminuirse gradualmente la medicación, lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta que la interrupción abrupta puede acarrear determinados síntomas.

Tanto los familiares como las personas a cargo del cuidado de pacientes que reciben antidepresivos para tratar casos de trastornos depresivos mayores u otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas deben estar informados respecto de la necesidad de monitorear a los pacientes ante la posible aparición de agitación, irritabilidad, cambios anormales en el comportamiento y los otros síntomas descritos anteriormente, así como también ante la aparición de suicidabilidad y que informen inmediatamente estos síntomas a los médicos. Dicho monitoreo debe incluir supervisión diaria por parte de familiares y personas a cargo del cuidado. ZOLOFT se debe recetar en la presentación con la menor cantidad de tabletas de acuerdo con los criterios de buena atención al paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Síndrome Serotoninérgico:)

El desarrollo de Síndrome Serotoninérgico o reacciones tipo Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM) de riesgo potencial para la vida ha sido reportado con ISRS e ISRN separadamente, incluyendo tratamiento con sertralina, pero en particular con el uso concomitante de drogas serotoninérgicas (incluyendo triptanos y fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfan, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina) con drogas que afectan el metabolismo de la serotonina (incluyendo IMAOs), o con LLD_Arg_CDSv18.0_13Feb2014_USPI_08Jun2017_v2.0

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
IF-2018-06654894-4-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
ZOLOFT, Tabletas

Página 9 de 21



antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina. Síntomas del Síndrome Serotoninérgico pueden incluir cambios del estado mental (por ej. agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ej. taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ej. hiperreflexia, incoordinación) y / o síntomas gastrointestinales (por ej. náuseas, vómitos, diarrea). El Síndrome Serotoninérgico, en su forma más grave puede parecerse al síndrome neuroléptico maligno, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, y cambios del estado mental. Los pacientes deberían ser monitoreados ante la aparición de signos y síntomas del SS o del síndrome SNM (ver Contraindicaciones).

El uso concomitante de sertralina con IMAOs destinado a tratar la depresión está contraindicado.

Si el tratamiento concomitante de sertralina con agonistas 5-HT (triptanos) es clínicamente necesario, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, en particular durante el inicio del tratamiento y el incremento de la dosis.

El uso concomitante de sertralina con precursores de serotonina (tales como triptófano) no está recomendado.

El tratamiento con sertralina y cualquier agente serotoninérgico o antidopaminérgico, incluyendo antipsicóticos, debe interrumpirse inmediatamente si se producen los eventos antes mencionados y un tratamiento sintomático de apoyo debe ser iniciado.

Inhibidores de la monoamino oxidasa:

Han sido informados casos de reacciones serias, algunas veces fatales, en pacientes que recibieron ZOLOFT en combinación con un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), incluyendo los IMAOs selectivos, selegilina, los IMAOs reversibles, moclobemida y drogas IMAOs, tales como linezolid [un antibiótico que es un IMAO no selectivo reversible] y azul de metileno. Se presentaron algunos casos con características que hacen recordar el síndrome serotoninérgico cuyos síntomas incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonías, inestabilidad autonómica con una posible fluctuación rápida de los signos vitales, cambios del estado mental que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema progresando hasta el delirio y coma. En consecuencia, la sertralina no debe utilizarse en combinación con un IMAO o dentro de los 14 días de discontinuar el tratamiento con un IMAO. De igual manera, por lo menos deben esperarse 14 días luego de discontinuar la sertralina, antes de comenzar con un IMAO (ver CONTRAINDICACIONES).

Abuso de medicamentos y dependencia:

Clase de Sustancia Controlada: ZOLOFT (clorhidrato de sertralina) no es una sustancia controlada. La experiencia clínica con ZOLOFT anterior a la comercialización no reveló una tendencia para un síndrome de retirada o cualquier otro comportamiento en busca de droga. Sin embargo, como con cualquier medicamento activo en el SNC, los médicos deben evaluar con cuidado los antecedentes de los pacientes respecto al abuso de medicamentos y controlar a los pacientes observando si se presentan signos de uso equivocado o abuso (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, incremento de dosis, comportamiento de búsqueda de droga).

Otras Drogas Serotoninérgicas:

Ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN.

Prolongación del intervalo QTc/Torsada de Pointes (TdP):

Se reportaron casos de prolongación del intervalo QTc y Torsada de Pointes (TdP) durante el consumo de sertralina poscomercialización. La mayoría de los reportes ocurrieron en pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación del QTc/TdP. Por lo tanto la sertralina se debe administrar con precaución en pacientes con factores de riesgo para la prolongación del QTc.

Sustitución de otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), drogas antidepresivas o con acción antiobsesiva:

Hay una limitada experiencia controlada con relación al tiempo óptimo de sustitución de ISRS, antidepresivos o drogas con acción antiobsesiva por la sertralina. Un juicio médico cuidadoso debe ejercerse cuando se decide la sustitución, particularmente de las drogas de acción prolongada. La

LLD_Arg_CDSv18.0_13Feb2014_USPI_08Jun2017_v2.0

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co. Directora Técnica
IF-2018-06500-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto
ZOLOFT, Tabletas

Página 10 de 21

duración del periodo de "lavado" que debería existir previa a la sustitución de un ISRS a otro no ha sido aún establecida.

Activación de manía/hipomanía:

Durante los estudios previos a la comercialización de la sertralina se detectó manía o hipomanía en aproximadamente 0,4% de los pacientes tratados. También fue informada activación de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con desórdenes afectivos mayores tratados con otros antidepresivos y drogas con acción antiobsesiva.

Pérdida de peso:

Para algunos pacientes, una pérdida de peso significativa puede ser un resultado no deseado del tratamiento con la sertralina, pero en promedio, los pacientes en estudios clínicos controlados tuvieron una pérdida de peso mínima, alrededor de 450 g a 900 g, en comparación con cambios más pequeños en los tratados con placebo. Sólo raramente los pacientes que recibían sertralina fueron discontinuados debido a pérdida de peso.

Convulsiones:

Las convulsiones son un riesgo potencial con los medicamentos con acción antidepresiva y antiobsesiva. Se han informado convulsiones en aproximadamente 0,08% de pacientes tratados con la sertralina durante el programa de desarrollo para la depresión. No se informaron convulsiones en pacientes tratados con la sertralina durante el programa de desarrollo para el trastorno de angustia (pánico) con o sin agorafobia. Cuatro pacientes de aproximadamente 1800 expuestos durante un programa para TOC (aproximadamente 0,2%) experimentaron convulsiones. Tres de estos pacientes fueron adolescentes, dos con trastorno convulsivo y el otro con antecedentes familiares de trastorno convulsivo, ninguno de los cuales estaba recibiendo medicación anticonvulsiva. En todos estos casos, la relación con la terapia con la sertralina fue incierta. Como la sertralina no ha sido evaluada en pacientes con convulsiones, debe ser evitada en pacientes con epilepsia inestable; los pacientes con epilepsia controlada deben ser cuidadosamente monitoreados. El medicamento debe ser discontinuado en cualquier paciente que presente convulsiones.

Suicidio/Pensamientos Suicidas o Empeoramiento Clínico: Todos los pacientes tratados con sertralina, en particular aquellos de alto riesgo, se deberían monitorear adecuadamente y ser observados de cerca por si existe un empeoramiento clínico o tendencias suicidas. Los pacientes, sus familiares y sus cuidadores deben ser alentados a estar atentos a la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento, en especial al inicio del tratamiento o durante cualquier cambio en la dosis o en los regímenes de dosificación. Se debe considerar el riesgo de intento de suicidio, especialmente en pacientes deprimidos y se debe proporcionar la menor cantidad de medicamento, coherente con el mejor manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de otros trastornos psiquiátricos y estos trastornos son fuertes predictores de suicidio en sí mismos. Los análisis en conjunto de ensayos de corto plazo controlados con placebo de medicamentos antidepresivos (ISRS y otros) demostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 18 a 24 años) con depresión mayor u otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con placebo en adultos mayores de 24 años; hubo una disminución en el riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con placebo en adultos de 65 años y más.

Sangrado anormal / Hemorragia:

El riesgo de eventos de sangrado puede aumentar con el tratamiento con ISRS e ISRN, incluyendo sertralina. El uso concomitante de aspirina, antiinflamatorios no esteroideos, warfarina, y otros anticoagulantes pueden aumentar este riesgo. Se ha demostrado una asociación entre el uso de drogas que interfieren con la recaptación de serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal en

LLD_Arg_CDSv18.0_13Feb2014_USPI_08Jun2017_v2.0

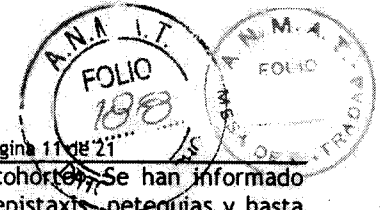
PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica

IF-2018-07654894-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
ZOLOFT, Tabletas

Página 11 de 21



reportes de casos y estudios epidemiológicos (caso-control y diseño de cohorte). Se han informado casos relacionados con el uso de ISRS e ISRN de equimosis, hematomas, epistaxis, petequias y hasta hemorragias que ponen en riesgo la vida de los pacientes.

Los pacientes deben ser advertidos de los riesgos de sangrado asociados con el uso concomitante de sertralina con AINEs, aspirina u otras drogas que afecten la coagulación.

Efecto uricosúrico débil:

ZOLOFT está asociado con una disminución de la media del ácido úrico sérico de aproximadamente 7%. El significado clínico de este efecto uricosúrico débil es desconocido, y no han habido informes de insuficiencia renal aguda con ZOLOFT.

Utilización en pacientes con enfermedad concomitante:

La experiencia clínica con ZOLOFT en pacientes con cierta enfermedad sistémica concomitante es limitada. Se recomienda cautela al utilizar ZOLOFT en pacientes con enfermedades o condiciones que podrían afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas.

ZOLOFT no ha sido evaluado o utilizado frecuentemente en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Los pacientes con estos diagnósticos fueron excluidos de estudios clínicos durante los ensayos anteriores a la comercialización del medicamento. Sin embargo, los electrocardiogramas de 774 pacientes que recibieron ZOLOFT en estudios clínicos doble ciego fueron evaluados y los datos indican que ZOLOFT no está asociado con el desarrollo de anomalías significativas en el ECG.

Hiponatremia:

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

Fracturas Óseas:

Estudios epidemiológicos muestran un riesgo mayor de fracturas óseas en pacientes que reciben inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRSs) (incluyendo sertralina. El mecanismo que conduce a este riesgo no está completamente comprendido.

Diabetes/Pérdida de control glucémico:

Nuevos casos de comienzos de diabetes mellitus han sido reportados en pacientes tratados con ISRS incluyendo sertralina. La pérdida de control de la glucemia que incluye tanto la hiperglucemia y la hipoglucemia, también ha sido reportada en pacientes con y sin diabetes pre-existente. Los pacientes por lo tanto deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de las fluctuaciones de la glucosa. Los pacientes diabéticos en particular, deben tener su control de glucemia cuidadosamente monitoreado ya que pueden requerirse ajustes en las dosis de insulina y/o de los hipoglucemiantes orales.

Pruebas de laboratorio:

Se han reportado falsos-positivos en las pruebas de orina para la detección de benzodiazepinas mediante inmunoensayo en los pacientes en tratamiento con sertralina. Esto se debe a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Estos resultados falsos-positivos pueden observarse por

LLD_Arg_CDSv18.0_13Feb2014_USPI_08Jun2017_v2.0

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica

IF-2018-06654894-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
ZOLOFT, Tabletas

Página 12 de 21



varios días luego de la discontinuación del tratamiento con sertralina. Pruebas confirmatorias, como la cromatografía de gases / espectrometría de masas, pueden distinguir la sertralina de las benzodiacepinas.

Glaucoma de ángulo cerrado:

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRSs) incluyendo a la sertralina pueden causar alteraciones en el tamaño de la pupila dando como resultado en una midriasis. Este efecto midriático tiene el potencial para reducir el ángulo del ojo, resultando en un incremento en la presión ocular y en un glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes predispuestos. Por lo tanto la sertralina se debe utilizar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o con antecedentes de glaucoma.

Uso en niños y adolescentes:

Solo se dispone de una limitada evidencia clínica con respecto a los datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes, incluidos efectos en el crecimiento, maduración sexual y desarrollos cognitivos y de comportamiento. Los médicos deben monitorear a los pacientes pediátricos que se encuentran en tratamiento a largo plazo para detectar anomalías en el crecimiento y desarrollo.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Inhibidores de la monoamino oxidasa: Ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO.

Pimozida: Niveles aumentados de pimozida han sido demostrados en un estudio de dosis baja única de pimozida (2 mg) con coadministración de sertralina. Estos niveles aumentados de pimozida no estuvieron asociados con ningún cambio en el ECG. Aunque el mecanismo de esta interacción es desconocido, debido al estrecho índice terapéutico de pimozida, la administración concomitante de sertralina y pimozida está contraindicada.

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc: El riesgo de prolongación del intervalo QTc y/o arritmias ventriculares (por ejemplo, TdP) está aumentado con el consumo concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc (por ejemplo, algunos antipsicóticos y antibióticos) (ver Advertencias especiales y precauciones de uso).

Depresores del SNC y Alcohol: La coadministración de sertralina 200 mg diarios, no potenció los efectos del alcohol, carbamazepina, haloperidol o fenitoina sobre las funciones cognitivas y psicomotoras en sujetos sanos; sin embargo, no está recomendado el uso concomitante de la sertralina y alcohol.

Drogas Ligadas a Proteínas: Como la sertralina se une a las proteínas plasmáticas, su potencial para interactuar con otras drogas que se unen a proteínas plasmáticas debe ser tenido en cuenta. Sin embargo, en tres estudios formales de interacción con diazepam, tolbutamida y warfarina respectivamente, la sertralina no demostró tener efectos significativos sobre la ligadura proteica del sustrato (ver Otras Interacciones con Drogas).

Otras Interacciones con Drogas: Se han llevado a cabo estudios formales de interacción de la sertralina con drogas. La coadministración de 200 mg diarios de sertralina con diazepam o tolbutamida provocó pequeños cambios estadísticamente significativos en algunos parámetros farmacocinéticos. La coadministración con cimetidina causó una disminución sustancial de la depuración de la sertralina. El significado clínico de estos cambios se desconoce. La sertralina no tuvo efectos sobre la capacidad beta bloqueante adrenérgica del atenolol. No se observó interacción de 200 mg diarios de sertralina con glibenclamida o digoxina.

Warfarina: La coadministración de 200 mg diarios de sertralina con warfarina resultó en un pequeño, pero estadísticamente significativo, aumento en el tiempo de protrombina, cuyo significado clínico se

LLD_Arg_CDSv18.0_13Feb2014_USPI_08Jun2017_v2.0

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
IF-2018-06654994-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
ZOLOFT, Tabletas

Página 13 de 21



desconoce. De acuerdo a esto, el tiempo de protrombina debe ser cuidadosamente monitoreado cuando se inicia o finaliza la terapia con sertralina.

Drogas Metabolizadas por el Citocromo P450 (CYP) 2D6: Muchos antidepresivos, por ejemplo, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), incluyendo la sertralina, y la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, inhiben la actividad bioquímica de la isoenzima citocromo P450 2D6, la cual metaboliza drogas, y así, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de las drogas coadministradas que son metabolizadas por P450 2D6. Esta interacción potencial es de interés para las drogas que son metabolizadas primariamente por 2D6 y que tienen un índice terapéutico estrecho, por ejemplo, los

antidepresivos tricíclicos y los antiarrítmicos de la Clase 1C, propafenona y flecainida. Esta interacción puede ser un problema clínico importante de acuerdo a la extensión de la inhibición del P450 2D6 por el antidepresivo y el índice terapéutico de la droga coadministrada. Existe variabilidad entre los antidepresivos en la extensión de inhibición 2D6 clínicamente importante y de hecho la sertralina a dosis bajas tiene un efecto inhibitorio menos prominente sobre 2D6 que otras drogas de su clase. Sin embargo, incluso la sertralina tiene el potencial para causar inhibición de 2D6 clínicamente importante. Por lo tanto, el uso concomitante de una droga metabolizada por P450 2D6 con ZOLOFT puede requerir dosis menores que las que se prescriben para ésta. Más aún, siempre que se elimine ZOLOFT de la terapia concomitante, se puede requerir una dosis mayor de la droga coadministrada.

Drogas Metabolizadas 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/día de sertralina no inhibe la 6-betahidroxilación del cortisol endógeno o el metabolismo de carbamazepina o terfenadina mediado por el CYP 3A3/4. Además, la administración crónica de 50 mg/día de sertralina no inhibe el metabolismo de alprazolam mediado por CYP 3A3/4. Los datos sugieren que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante de CYP 3A3/4.

CYP 2C9: La aparente falta de efectos clínicos significativos de la administración crónica de 200 mg diarios de sertralina sobre las concentraciones plasmáticas de tolbutamida, fenitoína y warfarina sugieren que la sertralina no es un inhibidor clínicamente importante de CYP 2C9 (ver Otras Interacciones con Drogas, Fenitoína y Warfarina).

CYP 2C19: La falta aparente de efectos clínicamente significativos de la administración crónica de 200 mg diarios de sertralina sobre la concentración plasmática de diazepam sugiere que la sertralina no es un inhibidor clínicamente importante de CYP 2C19 (ver Otras Interacciones con Drogas).

CYP 1A2: Los estudios *in vitro* indican que la sertralina tiene un bajo, o ningún potencial para inhibir CYP 1A2.

Litio: En estudios controlados con placebo en voluntarios normales, la coadministración de la sertralina con litio, no alteró significativamente la farmacocinética del litio, pero resultó en un incremento en el temblor relacionado con el placebo, indicando una posible interacción farmacodinámica. Al coadministrar la sertralina con medicamentos tales como litio, los cuales pueden actuar vía mecanismos serotoninérgicos, se debe monitorear apropiadamente a los pacientes.

Fenitoína: Un estudio controlado con placebo en voluntarios normales sugirió que la administración crónica de 200 mg/día de sertralina no produce una inhibición clínicamente importante del metabolismo de fenitoína. No obstante, se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de fenitoína luego de comenzar la terapia con la sertralina, realizando los ajustes apropiados a la dosis de fenitoína. Además, la coadministración de fenitoína puede causar una reducción de los niveles plasmáticos de sertralina.

Sumatriptán: Han habido pocos informes posteriores a la comercialización que describan pacientes con debilidad, hiperreflexia, incoordinación, confusión, ansiedad y agitación luego del uso de la sertralina y

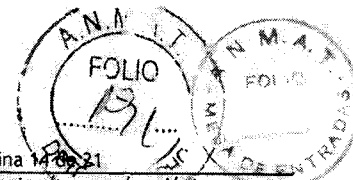
LLD_Arg_CDSv18.0_13Feb2014_USPI_08Jun2017_v2.0

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
IF-2018-0604894-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
ZOLOFT, Tabletas

Página 14 de 21



sumatriptán. Si el tratamiento concomitante con la sertralina y sumatriptán está clínicamente justificado, se recomienda un control apropiado del paciente (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO - Otras drogas serotoninérgicas).

Otras Drogas serotoninérgicas: La coadministración de la sertralina con otras drogas que aumentan los efectos de la neurotransmisión serotoninérgica, como el triptofano, fenfluramina, fentanilo, agonistas 5-HT, o la hierba de San Juan o hipérico (*hypericum perforatum*) debe ser realizada con precaución y evitada en lo posible debido a la potencial interacción farmacodinámica (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

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

USO EN EL EMBARAZO

Han sido realizados estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis hasta aproximadamente 20 y 10 veces la dosis máxima diaria humana en mg/kg, respectivamente. No hubo evidencia de teratogenicidad a ningún nivel de dosis. Sin embargo, a niveles de dosis que corresponden aproximadamente a 2,5 a 10 veces la dosis máxima diaria humana en mg/kg, la sertralina fue asociada con retardo en la osificación de los fetos, probablemente secundario a efectos sobre las madres.

En estas especies hubo una disminución de la supervivencia neonatal después de la administración de sertralina a la madre a dosis aproximadamente 5 veces la dosis humana máxima en mg/kg. El significado clínico de estos efectos es desconocido.

La exposición durante el embarazo avanzado a los ISRS puede traer un mayor riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN). PPHN ocurre en 1-2 cada 1000 nacidos vivos en la población general y está asociado con considerable morbilidad y mortalidad neonatal.

En un estudio retrospectivo de casos y controles de 377 mujeres cuyos bebés nacieron con PPHN y 836 mujeres cuyos bebés nacieron sanos, el riesgo de desarrollar PPHN fue aproximadamente 6 veces más alto en los bebés expuestos a los ISRS después de la semana 20 de gestación comparados con los bebés que no habían estado expuestos a antidepresivos durante el embarazo.

Un estudio de 831.324 bebés nacidos en Suecia entre 1997-2005 mostró un índice de riesgo de PPHN de 2,4 (IC 95 % 1,2 - 4,3) asociado con el uso materno de ISRS informado por la paciente en el "embarazo temprano" y un índice de riesgo de 3,6 de PPHN (IC 95 % 1, 2 - 8,3) asociado con la combinación de uso materno de ISRS informado por la paciente en "embarazo temprano" y prescripción prenatal de ISRS en "embarazo avanzado".

Este medicamento no deberá utilizarse durante el embarazo. El médico evaluará en caso necesario la relación riesgo beneficio.

USO DURANTE LA LACTANCIA

Estudios aislados en un muy pequeño número de madres que amamantan y sus hijos, indican que cantidades variables de sertralina y/o su metabolito fueron excretados en la leche materna. Cuando se detectaron niveles en la leche materna, éstos fueron menos de 1/10 de las concentraciones en la madre. Este medicamento no deberá utilizarse durante la lactancia. El médico evaluará en caso necesario la relación riesgo beneficio.

USO EN PEDIATRÍA

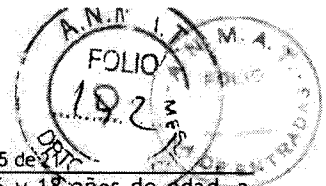
Se demostró la eficacia de ZOLOFT en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo a través de un estudio multicéntrico, controlado con placebo y de 12 semanas de duración que incluyó a 187 pacientes ambulatorios que tenían entre 6 y 17 años de edad. No se determinaron la seguridad y la efectividad en la población pediátrica excepto por aquellos pacientes pediátricos con TOC (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO - Suicidabilidad y Drogas Antidepresivas - Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio). Se llevaron a cabo dos ensayos controlados con placebo (n=373) con ZOLOFT en pacientes pediátricos con TDM, pero la información obtenida no fue suficiente para respaldar la solicitud de uso en pacientes pediátricos. Ante el posible uso de ZOLOFT en niños o adolescentes, se deben evaluar los riesgos potenciales con la necesidad clínica.

LLD_Arg_CDSv18.0_13Feb2014_USPI_08Jun2017_v2.0

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica

IF-2018-06654804-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Se evaluó la seguridad de ZOLOFT en niños y adolescentes con TOC, de entre 6 y 18 años de edad, a través de un estudio multicéntrico, controlado con placebo y de 12 semanas de duración que incluyó a 187 pacientes ambulatorios, de entre 6 y 17 años; y en una dosis flexible, a través de un estudio de extensión abierta, de 52 semanas de duración, que incluyó a 137 pacientes, de entre 6 y 18 años de edad, que habían completado el estudio inicial de doble ciego, controlado con placebo y de 12 semanas de duración. Se administró ZOLOFT en dosis de 25 mg/día (niños de entre 6 y 12 años) o 50 mg/día (adolescentes de entre 13 y 18 años) y luego recibieron incrementos semanales de 25 mg/día o 50 mg/día, respectivamente, hasta alcanzar una dosis máxima de 200 mg/día según la respuesta clínica. La media de la dosis para aquellos que completaban el estudio fue de 157 mg/día. En el estudio pediátrico agudo de 12 semanas de duración y en el estudio de 52 semanas, ZOLOFT tuvo un perfil de eventos adversos generalmente similar al que se observó en adultos.

La farmacocinética de sertralina se evaluó en 61 pacientes pediátricos de entre 6 y 17 años con trastorno depresivo mayor o TOC, y los resultados revelaron exposiciones al fármaco similares a las observadas en adultos cuando se ajustó la concentración plasmática en función del peso.

Aproximadamente 600 pacientes con trastorno depresivo mayor o TOC, de entre 6 y 17 años de edad, recibieron ZOLOFT en ensayos clínicos tanto controlados como no controlados. El perfil de eventos adversos observado en estos pacientes fue generalmente similar al que se notó en los estudios con ZOLOFT llevados a cabo en adultos (ver REACCIONES ADVERSAS). Al igual que con el uso de otros ISRS, se observó disminución del apetito y pérdida de peso, ambas características asociadas al uso del ZOLOFT. En un análisis combinado de dos ensayos doble ciego, controlados con placebo, de dosis flexible (50-200 mg) y de 10 semanas de duración con pacientes ambulatorios con trastorno depresivo mayor (n=373), hubo una diferencia en el cambio del peso entre los grupos que recibían sertralina y aquellos que recibían placebo de aproximadamente 1 kilogramo, tanto en niños (de entre 6 y 11 años) como en adolescentes (de entre 12 y 17 años), que en ambos casos constituye una leve pérdida de peso para la sertralina en relación con un ligero aumento para el placebo. En el período basal, la media de peso en el caso de los niños fue de 39,0 kg para la sertralina y 38,5 kg para el placebo. En el período basal, la media de peso en el caso de los adolescentes fue de 61,4 kg para la sertralina y 62,5 kg para el placebo. Hubo una diferencia mayor entre la sertralina y el placebo en la proporción de observaciones atípicas respecto de la pérdida de peso clínicamente importante en los niños que en los adolescentes. En los niños, alrededor del 7% tuvo una pérdida de peso > 7% del peso corporal en comparación con ningún porcentaje en los pacientes que recibían placebo; en los adolescentes, alrededor del 2% tuvo una pérdida de peso > 7% del peso corporal en comparación con alrededor del 1% de los pacientes que recibían placebo. Un subgrupo de estos pacientes que completaron los ensayos aleatorizados y controlados (sertralina n=99, placebo n=122) continuó su participación en un estudio de extensión abierta, de dosis flexible y 24 semanas de duración. Se observó una media de pérdida de peso de aproximadamente 0,5 kg durante las primeras ocho semanas de tratamiento en los individuos que estuvieron expuestos por primera vez a la sertralina en el estudio de extensión abierta, lo cual fue similar a la media de pérdida de peso que se observó en aquellos individuos tratados con sertralina durante las primeras ocho semanas de los ensayos controlados y aleatorizados. Aquellos individuos que continuaron su participación en el estudio abierto comenzaron a aumentar de peso respecto del nivel basal en la semana 12 del tratamiento con sertralina. Los individuos que completaron 34 semanas del tratamiento con sertralina (10 semanas en un ensayo controlado con placebo + 24 semanas en un ensayo abierto, n=68) experimentaron un aumento de peso que resultó ser similar al previsto con el uso de los datos de participantes ajustados en función de la edad. Se recomienda realizar un monitoreo periódico del peso y el crecimiento si se piensa continuar el tratamiento de un paciente pediátrico con un ISRS a largo plazo. No se ha determinado la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad.

No se han evaluado sistemáticamente los riesgos, si existiesen, que pueden estar asociados al uso de ZOLOFT durante más de un año en niños y adolescentes que padecen TOC o trastorno depresivo mayor. El médico que decida recetar este fármaco deberá tener en cuenta que las pruebas sobre las que se decide que el uso de sertralina es seguro en niños y adolescentes surge de estudios clínicos de 10 a 52 semanas de duración y de la extrapolación de la experiencia que se obtuvo a partir de pacientes adultos. En particular, no existen estudios que evalúen directamente los efectos que tiene el uso a largo plazo de la sertralina en el crecimiento, el desarrollo y la maduración de niños y adolescentes. Si

LLD_Arg_CDSv18.0_13Feb2014_USPI_08Jun2017_v2.0

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica

IF-2018-07654894-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto
ZOLOFT, Tabletas

Página 16 de 21

bien no hay hallazgos afirmativos que indiquen que la sertralina puede afectar negativamente el crecimiento, el desarrollo o la maduración, la ausencia de estos hallazgos no es prueba concluyente respecto de la ausencia de capacidad de la sertralina de provocar efectos adversos con su uso crónico (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO - Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio).

EFFECTOS EN LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIAS

Estudios de farmacología clínica han demostrado que la sertralina no tiene efectos en el rendimiento psicomotor. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes que los medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central pueden afectar adversamente a algunos pacientes en la capacidad de manejar y conducir maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen más detenidamente en otras secciones del prospecto:

- Reacciones de hipersensibilidad a la sertralina (ver CONTRAINDICACIONES).
- Prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares cuando se administra con pimozida (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO y CONTRAINDICACIONES).
- Comportamiento e ideación suicida (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).
- Síndrome serotoninérgico (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO y CONTRAINDICACIONES e INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).
- Aumento del riesgo de sangrado (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).
- Activación de manía/hipomanía (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).
- Síndrome de abstinencia - Abuso de medicamentos y dependencia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).
- Convulsiones (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).
- Glaucoma de ángulo cerrado (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).
- Hiponatremia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

Experiencia de Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diferentes, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con los índices obtenidos en los ensayos clínicos de otro medicamento, y quizá no reflejen los índices observados en la práctica.

Los datos que se describen a continuación provienen de ensayos controlados con placebo, doble ciego y aleatorizados realizados con ZOLOFT (mayormente en dosis de 50 mg a 200 mg por día) en 3066 adultos diagnosticados con trastorno depresivo mayor (TDM), trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de pánico (TP), trastorno por estrés postraumático (TEPT), trastorno de ansiedad social (TAS) y trastorno disfórico premenstrual (TDPM). Estos 3066 pacientes expuestos a ZOLOFT durante 8 a 12 semanas representan 568 años-paciente de exposición. La media de edad era de 40 años; 57% eran mujeres y 43% eran hombres.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$ y el doble que con placebo) que presentaron los pacientes diagnosticados con TDM, TOC, TP, TEPT, TAS y TDPM tratados con ZOLOFT en todos los ensayos clínicos controlados con placebo combinados, fueron: náuseas, diarrea/heces blandas, temblores, dispepsia, disminución del apetito, hiperhidrosis, incapacidad para eyacular y disminución de la libido (consulte la Tabla 3). Las siguientes son las reacciones adversas más frecuentes que se presentaron en los ensayos con ZOLOFT ($\geq 5\%$ y el doble que con placebo) ordenadas por indicación, y que no se mencionaron anteriormente.

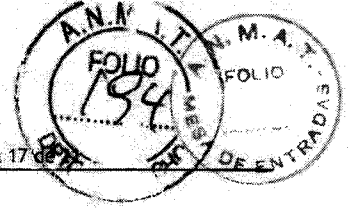
- TDM: somnolencia;
- TOC: insomnio, agitación;

LLD_Arg_CDSv18.0_13Feb2014_USPI_08Jun2017_v2.0

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica

IF-2018-00054894-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto
ZOLOFT, Tabletas

Página 17 de 21

- TP: estreñimiento, agitación;
- TEPT: fatiga;
- TDPM: somnolencia, sequedad bucal, mareos, fatiga y dolor abdominal;
- TAS: insomnio, mareos, fatiga, sequedad bucal, malestar general.

LLD_Arg_CDSv18.0_13Feb2014_USPI_08Jun2017_v2.0

PFIZER S.R.L.

M. Cecilia Lezcano

Cg. Dirección Técnica

IF-2018-02754894-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
ZOLOFT, Tabletas

Página 18 de 21

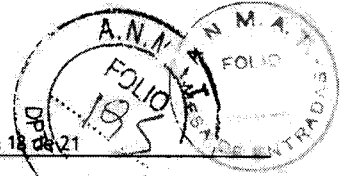


Tabla 2 : Reacciones Adversas Frecuentes en los Ensayos Controlados con Placebo Combinados Realizados en Adultos con TDM, TOC, TP, TEPT, TAS y TDPM*

	ZOLOFT (N= 3066)	Placebo (N=2293)
Trastornos cardiacos		
Palpitaciones	4%	2%
Trastornos oculares		
Deterioro visual	4%	2%
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	26%	12%
Diarrea/Heces blandas	20%	10%
Sequedad bucal	14%	9%
Dispepsia	8%	4%
Estreñimiento	6%	4%
Vómitos	4%	1%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Fatiga	12%	8%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	7%	2%
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	12%	8%
Somnolencia	11%	6%
Temblor	9%	2%
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	20%	13%
Agitación	8%	5%
Disminución de la libido	6%	2%
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo		
Incapacidad para eyacular ⁽¹⁾	8%	1%
Disfunción eréctil ⁽¹⁾	4%	1%
Trastorno de la eyaculación ⁽¹⁾	3%	0%
Disfunción sexual masculina ⁽¹⁾	2%	0%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Hiperhidrosis	7%	3%

⁽¹⁾ El denominador se utilizó solamente para los pacientes masculinos (n= 1316, ZOLOFT, n= 973, placebo).

* Reacciones adversas que se presentaron con una frecuencia mayor al 2% en los pacientes tratados con ZOLOFT y al menos 2% más en los pacientes tratados con ZOLOFT en comparación con los pacientes tratados con placebo.

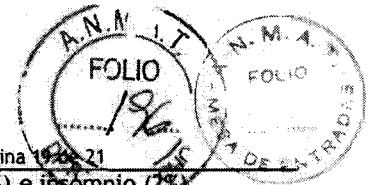
Reacciones Adversas que Llevaron a la Interrupción del Tratamiento en los Ensayos Clínicos Controlados con Placebo

En todos los estudios controlados con placebo realizados con pacientes con TDM, TOC, TP, TEPT, TAS y TDPM, se debió interrumpir el tratamiento con ZOLOFT en 368 (12%) de los 3066 pacientes debido a una reacción adversa, en comparación con 93 (4%) de los 2293 pacientes tratados con placebo. En los estudios controlados con placebo, las siguientes fueron las reacciones adversas frecuentes que llevaron a la interrupción del tratamiento en los pacientes tratados con ZOLOFT:

LLD_Arg_CDSv18.0_13Feb2014_USPI_08Jun2017_v2.0

Pfizer S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
IF-2018-06654894-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto
ZOLOFT, Tabletas

Página 19 de 21

- TDM, TOC, TP, TEPT, TAS y TDPM: náuseas (3%), diarrea (2%), agitación (2%) e insomnio (2%).
- TDM (>2% y el doble que con placebo): disminución del apetito, mareos, fatiga, dolor de cabeza, somnolencia, temblores y vómitos.
- TOC: somnolencia.
- TP: nerviosismo y somnolencia.

Disfunción Sexual Femenina y Masculina

Aunque los cambios en el deseo sexual, el rendimiento sexual y la satisfacción sexual se presentan con frecuencia como manifestaciones de un trastorno psiquiátrico, también pueden ser consecuencia del tratamiento con ISRS. Sin embargo, es difícil obtener estimaciones confiables sobre la incidencia y severidad de las experiencias adversas que incluyan el deseo sexual, el rendimiento sexual y la satisfacción sexual, en parte porque los pacientes y los proveedores de servicios de salud pueden ser reacios a discutirlos. Por consiguiente, las estimaciones de la incidencia de experiencias y rendimiento sexual adversos que se cita en el prospecto, probablemente subestimen su incidencia real.

En la Tabla 3 siguiente se muestra la incidencia de reacciones adversas sexuales informadas en al menos 2% de los pacientes tratados con ZOLOFT y el doble que los pacientes tratados con placebo, a partir de los ensayos controlados con placebo combinados. En el caso de los hombres y todas las indicaciones, las reacciones adversas más frecuentes (>2% y el doble que con placebo) incluyeron: incapacidad para eyacular, disminución de la libido, disfunción eréctil, trastorno de la eyaculación y disfunción sexual masculina. En el caso de las mujeres, la reacción adversa más frecuente ($\geq 2\%$ y el doble que con placebo) fue la disminución de la libido.

Tabla 3: Reacciones Adversas Sexuales Más Frecuentes ($\geq 2\%$ y el Doble que con Placebo) en Hombres o Mujeres Adultos Diagnosticados con TDM, TOC, TP, TEPT, TAS y TDPM de los Ensayos Controlados Combinados con ZOLOFT

	ZOLOFT	Placebo
Solamente Hombres	(N= 1316)	(N= 973)
Incapacidad para eyacular	8%	1%
Disminución de la libido	7%	2%
Disfunción eréctil	4%	1%
Trastorno de la eyaculación	3%	0%
Disfunción sexual masculina	2%	0%
Solamente Mujeres	(N= 1750)	(N= 1320)
Disminución de la libido	4%	2%

Reacciones Adversas en Pacientes Pediátricos

El perfil general de las reacciones adversas en 281 pacientes pediátricos tratados con ZOLOFT en estudios controlados con placebo fue similar, generalmente, al que se observó en los estudios con adultos. Las reacciones adversas que no aparecen en la Tabla 2 (reacciones adversas más frecuentes en adultos) y que se informaron en al menos 2% de los pacientes pediátricos y en un índice de al menos el doble del índice informado con placebo, incluyeron: fiebre, hiperquinesia, incontinencia urinaria, agresividad, epistaxis, púrpura, artralgia, disminución del peso corporal, espasmos musculares y ansiedad.

Otras Reacciones Adversas Observadas Durante la Evaluación Precomercialización de ZOLOFT

Otras reacciones adversas no frecuentes, no descritas en otra parte de la información de prescripción, que se presentaron con una incidencia de <2% en los pacientes tratados con ZOLOFT, fueron:

- Trastornos cardiacos:* taquicardia.
 - Trastornos del oído y del laberinto:* tinnitus
 - Trastornos endocrinos:* hipotiroidismo.
 - Trastornos oculares:* midriasis, visión borrosa.
- LLD_Arg_CDSv18.0_13Feb2014_USPI_08Jun2017_v2.0

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
IF-2018-06652804-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
ZOLOFT, Tabletas

Página 20 de 21



Trastornos gastrointestinales: hematoquecia, melena, hemorragia rectal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: edema, trastorno de la marcha, irritabilidad, pirexia.

Trastornos hepato biliares: aumento de las enzimas hepáticas.

Trastornos del sistema inmunológico: anafilaxia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipoglucemia, aumento del apetito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, fasciculaciones musculares, rigidez o espasmos.

Trastornos del sistema nervioso: ataxia, coma, convulsiones, disminución del estado de alerta, hipoestesia, letargo, hiperactividad psicomotora, síncope.

SOBREDOSIFICACIÓN

Experiencia en Seres Humanos: De 1027 casos de sobredosis que involucraron clorhidrato de sertralina en todo el mundo, solo o con otros fármacos, hubo 72 muertes (circa 1999).

Entre 634 sobredosis en las que clorhidrato de sertralina fue el único fármaco ingerido, 8 resultó en un desenlace mortal, 75 se recuperaron completamente, y 27 pacientes experimentaron secuelas después de una sobredosis que incluyeron alopecia, disminución de la libido, diarrea, trastornos de la eyaculación, fatiga, insomnio, somnolencia y síndrome serotoninérgico. Los 524 casos restantes tuvieron un resultado desconocido. Los signos y síntomas más comunes asociados con sobredosis de clorhidrato de sertralina no mortales fueron somnolencia, vómitos, taquicardia, náuseas, mareos, agitación y temblor.

La ingestión más grande conocida fue de 13,5 gramos en un paciente que tomó clorhidrato de sertralina solo y posteriormente se recuperó. Sin embargo, otro paciente que tomó 2,5 gramos de clorhidrato de sertralina solo experimentó un resultado mortal.

Otros eventos adversos importantes informados con sobredosis de clorhidrato de sertralina (Fármaco único o multifármaco) incluyen bradicardia, bloqueo de rama, coma, convulsiones, delirio, alucinaciones, hipertensión, hipotensión, reacción maniaca, pancreatitis, prolongación del intervalo QT, síndrome serotoninérgico, estupor, síncope y Torsada de Pointes.

Manejo de Sobredosis: El tratamiento debe consistir de aquellas medidas generales empleadas en el manejo de sobredosificación con cualquier antidepresivo.

Asegurar una vía aérea adecuada, oxigenación y ventilación. Controlar el ritmo cardíaco y los signos vitales. También se recomiendan medidas de apoyo generales y sintomáticas. No se recomienda la inducción del vómito. Si se requiere, puede indicarse lavado gástrico con una sonda nasogástrica de gran calibre con una protección adecuada de la vía aérea, si se realiza pronto después de la ingestión, o en pacientes sintomáticos.

Debe administrarse carbón activado. Debido al gran volumen de distribución de este fármaco, es poco probable que la diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión y transfusión de intercambio sean de utilidad. No se conocen antidotos específicos para sertralina. **Al manejar la sobredosis se debe considerar la posibilidad de compromiso de múltiples medicamentos.**

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777 / 4654-6648

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO Conservar a temperatura inferior a 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

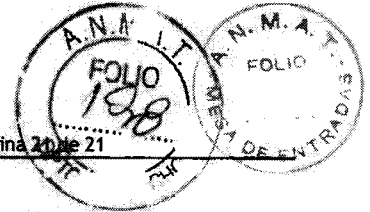
LLD_Arg_CDSv18.0_13Feb2014_USPI_08Jun2017_v2.0

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lozano
Co-Directora Técnica
IF-2018-06654894-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
ZOLOFT, Tabletas

Página 20 de 21



PRESENTACIONES

Zoloft Tabletas 100 mg: Se presenta en envases que contienen 10, 20, 30 y 50 tabletas para venta al público, y envases que contienen 100, 500 y 1000 tabletas para uso hospitalario.

Zoloft Tabletas 50 mg: Se presenta en envases que contienen 10, 20, 30 y 50 tabletas para venta al público, y envases que contienen 100, 500 y 1000 tabletas para uso hospitalario.

PFIZER SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 42.749

Fecha última revisión:

LPD: 13 de febrero de 2014

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000.

LLD_Arg_CDSv18.0_13Feb2014_USPI_08Jun2017_v2.0

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica

IF-2018-00054804-4 APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-06654894-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 9 de Febrero de 2018

Referencia: 12818-14-1 PROSPECTO SERTRALINA CERT 42749

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.02.09 16:48:21 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.09 16:48:22 -03'00'