



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4276

BUENOS AIRES, 22 JUN 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008108-11-1 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 el producto denominado ZOLOFT / SERTRALINA CLORHIDRATO, forma farmacéutica: TABLETAS, 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.

57. Que a fojas 127 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

MB  
A



DISPOSICIÓN N° 4276

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de proyectos de prospectos de fojas 55 a 102 para la Especialidad Medicinal denominada ZOLOFT / SERTRALINA CLORHIDRATO, forma farmacéutica: TABLETAS, propiedad de la firma PFIZER S.R.L. anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.749 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

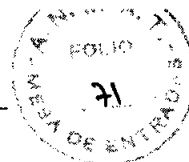
Expediente N° 1-0047-0000-008108-11-1

DISPOSICION N° 4276

m.b.

*MB*  
*AS*

*Dr. Otto A. Orsingher*  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**ZOLOFT  
CLORHIDRATO DE SERTRALINA  
TABLETAS**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Mexicana - Industria Italiana

**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.

**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<sub>max</sub>) 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.

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 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 metabolizados en el hombre y los

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PEIZER S.R.L.



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 demetilsertalina 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-demetilsertalina 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.

  
Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

**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.

**Trastorno de Pánico:** ZOLOFT está indicado para el tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia, según definido en DSM-IV.

La efectividad de ZOLOFT (clorhidrato de sertralina) durante la utilización prolongada, es decir, de más de 12 semanas, para trastorno obsesivo - compulsivo o trastorno de pánico, no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios controlados. Por lo tanto, el médico que elige utilizar ZOLOFT por períodos prolongados deberá reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del medicamento para el paciente en cuestión (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

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

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.

La efectividad de ZOLOFT en el tratamiento prolongado para TEPT, por ejemplo de más de 12 semanas, no ha sido sistemáticamente evaluada en estudios clínicos controlados con placebo; por lo tanto, el médico que elige utilizar ZOLOFT por períodos prolongados debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo de la droga para el paciente en cuestión (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

**Fobia social:** ZOLOFT está indicado para el tratamiento de la fobia social (trastorno de ansiedad social).

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

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).


#### **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 TOC:**

Se deben administrar 50 mg/día de sertralina.

  
Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



**Trastorno de Pánico, Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT) y Fobia 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 pánico.

**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 Pánico 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 períodos 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:**

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:**

  
Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



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 adultos con Trastorno Depresivo Mayor y otras condiciones psiquiátricas y, en niños y adolescentes con Trastorno Obsesivo Compulsivo 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 ISRS 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.

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida excepto en el caso de aquellos pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC).

**Suicidabilidad y drogas antidepresivas**

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

  
Dra. SANDRA PATRICIA MAZZI  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.




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
	Aumentos en comparación con la utilización de placebo
<18	14 casos adicionales
18-24	5 casos adicionales
	Disminuciones respecto del uso de placebo
25-64	1 caso menos
≥65	6 casos menos

  
Dra. SANDRA B. ARIZ M.B.S.  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.





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 o Reacciones tipo Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)**  
El desarrollo de Síndrome Serotoninérgico o reacciones tipo Síndrome Neuroléptico 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) con drogas que afectan el metabolismo de la serotonina (incluyendo IMAOs), o con 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

  
Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



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 del Síndrome Serotoninérgico o signos y síntomas de reacciones tipo Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM).

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. 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.


#### **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 duración del período 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:**

  
Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODEADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



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 antiobesiva. 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 pánico. 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:**

Dado que la posibilidad de intento de suicidio es inherente a la depresión y puede persistir hasta que ocurra una remisión significativa, los pacientes deben ser estrechamente vigilados durante el curso temprano de la terapia. Las recetas para ZOLOFT deben ser prescriptas para la menor cantidad de tabletas, consistente con un buen manejo del paciente de manera de reducir el riesgo de sobredosis.

Debido a la ampliamente conocida comorbilidad que existe entre TOC, trastorno de pánico, TEPT, TDPM, fobia social y depresión, las mismas precauciones que se guardan al tratar pacientes con depresión aislada deben considerarse cuando se traten pacientes con TOC, trastorno de pánico, TEPT, TDPM o fobia social.

**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 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.

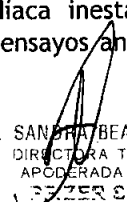
**Efecto uricosúrico débil:**

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

  
Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



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 (ver Uso 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.

**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.

**INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

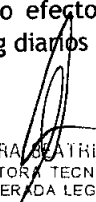
**Inhibidores de la monoamino oxidasa:** Ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO.

**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.

**Depresores del SNC y Alcohol:** La coadministración de sertralina 200 mg diarios, no potenció los efectos del alcohol, carbamazepina, haloperidol o fenitoína 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.

  
Dra. SANDRA BEATRIZ MALO  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



**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 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

  
Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



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 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.

**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.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, la sertralina debe ser usada durante el embarazo sólo si los beneficios percibidos sobrepasan los riesgos.

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".

#### 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. No se recomienda el uso en madres que amamantan, a menos que a juicio del médico, el beneficio supere al riesgo.

Si se utiliza la sertralina durante el embarazo y/o la lactancia, el médico debería saber que se han informado síntomas luego de la comercialización, incluyendo aquellos compatibles con las reacciones de discontinuación,

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



en algunos neonatos cuyas madres han estado en tratamiento con antidepresivos ISRS, incluyendo la sertralina.

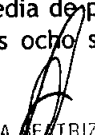
#### USO EN PEDIATRÍA

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.

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.

  
Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PRIZER S.R.L.



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 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**

##### **Datos de estudios clínicos**

Los efectos adversos que ocurrieron en forma significativa más frecuentemente con sertralina que con placebo en estudios de dosis múltiples para depresión fueron:

*Trastornos Gastrointestinales:* Diarrea/heces blandas, boca seca, dispepsia y náuseas.

*Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición:* Anorexia.

*Trastornos del Sistema Nervioso:* Mareos, somnolencia y temblor.

*Trastornos Psiquiátricos:* Insomnio.

*Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamas:* Disfunción sexual (principalmente retraso eyaculatorio masculino).

*Trastornos de la Piel y Tejidos Subcutáneos:* Aumento de la sudoración.

El perfil de efectos adversos observado comúnmente en estudios doble ciego, controlados por placebo en pacientes con TOC, trastorno de pánico, TEPT, TDPM y fobia social, fue similar al observado en estudios clínicos en pacientes con depresión.

##### **Datos posteriores a la comercialización**

Se han recibido informes voluntarios de eventos adversos en pacientes que recibieron sertralina desde que la sertralina fue introducida en el mercado. Estos incluyen los siguientes:

*Trastornos del Sistema Linfático y de la Sangre:* Leucopenia y trombocitopenia.

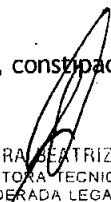
*Trastornos Cardíacos:* Palpitaciones y taquicardia.

*Trastornos Vestibulares y Otológicos:* Acúfenos.

*Trastornos Endócrinos:* Hiperprolactinemia, hipotiroidismo y síndrome de secreción inapropiada de (HAD) hormona antidiurética (SIHAD).

*Trastornos Oculares:* Midriasis y visión anormal.

*Trastornos Gastrointestinales:* Dolor abdominal, constipación, pancreatitis y vómitos.

  
Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



*Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración:* Astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga, fiebre y malestar general.

*Trastornos Hepatobiliares:* Eventos hepáticos serios (incluyendo hepatitis, ictericia y falla hepática) y elevación asintomática de transaminasas séricas (GOT y GPT).

*Trastornos del Sistema Inmune:* Reacción alérgica, alergia y reacción anafiláctica.

*Investigaciones:* Resultados anormales de laboratorio, función alterada de las plaquetas, aumento del colesterol sérico, disminución de peso y aumento de peso.

*Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición:* Aumento del apetito, hiponatremia, diabetes mellitus, hiperglucemia e hipoglucemia.

*Trastornos Musculo-esqueléticos y del Tejido Conectivo:* Artralgias y calambres musculares.

*Trastornos de Sistema Nervioso:* Coma, convulsiones, dolor de cabeza, hipoestesia, migraña, trastornos de movimiento (que incluyen síntomas extrapiramidales como hiperquinesia, hipertonía, bruxismo o anomalías de la marcha), contracciones musculares involuntarias, parestesia y síncope. También fueron informados signos y síntomas asociados con síndrome de serotonina: en algunos casos asociados con el uso concomitante de drogas serotoninérgicas, que incluyeron agitación, confusión, diaforesis, diarrea, fiebre, hipertensión, rigidez y taquicardia.

*Trastornos Psiquiátricos:* Reacción agresiva, agitación, ansiedad, síntomas depresivos, euforia, alucinaciones, disminución de la libido femenina, disminución de la libido masculina, paroniria y psicosis.

*Trastornos Renales y Urinarios:* Enuresis, incontinencia urinaria y retención urinaria.

*Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamas:* Galactorrea, ginecomastia, irregularidades menstruales y priapismo.

*Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino:* Broncoespasmo y bostezo.

*Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo:* Alopecia, angioedema, edema facial, edema periorbitario, reacción cutánea de fotosensibilidad, prurito, púrpura, rash (incluyendo informes raros de trastornos cutáneos exfoliativos serios: por ej. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica) y urticaria.

*Trastornos Vasculares:* Sangrado anormal (tales como epistaxis, sangrado gastrointestinal o hematuria), sofocos e hipertensión.

*Otros:* Se han informado ciertos síntomas luego de discontinuar la sertralina, los mismos incluyen: agitación, ansiedad, mareos, dolor de cabeza, náuseas y parestesia.

#### **SOBREDOSIFICACION**

Se ha informado sobredosis de hasta 6 gramos de sertralina como droga única, pero no se han informado casos fatales. Han sido informadas muertes relacionadas a sobredosis de sertralina en combinación con otras drogas y/o alcohol. En consecuencia, cualquier sobredosis debe ser tratada agresivamente.


Los síntomas de sobredosis con ZOLOFT sólo incluyeron somnolencia, náuseas, vómitos, taquicardia, cambios en el ECG, ansiedad y pupilas dilatadas. El tratamiento fue primariamente de apoyo e incluyó control y utilización de carbón activado o catárticos e hidratación. Aunque no hubo informes de muertes con ZOLOFT administrado solo, hubo 4 muertes que involucraron sobredosis de ZOLOFT en combinación con otras drogas y/o alcohol. Por lo tanto, cualquier sobredosis debe ser tratada agresivamente.

**Manejo de Sobredosis:** El tratamiento debe consistir en aquellas medidas generales utilizadas para el manejo de la sobredosis con cualquier antidepresivo.

Asegurar una vía respiratoria adecuada, oxigenación y ventilación. Controlar el ritmo cardíaco y los signos vitales. También se recomiendan medidas sintomáticas y de apoyo. No se recomienda inducir la emesis. Si es necesario, puede indicarse lavado gástrico con un tubo orogástrico con protección apropiada de la vía aérea, si se realiza inmediatamente después de la ingestión, o en pacientes sintomáticos.

Debe administrarse carbón activado. Debido al gran volumen de distribución de este medicamento, no parece probable que sean de beneficio diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión y transfusión de intercambio. No se conocen antídotos específicos para la sertralina.

Al manejar la sobredosis se debe considerar la posibilidad de compromiso de múltiples medicamentos.

  
Dra. SANDRA PATRICIA MAZA  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



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 CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

**Psicotrópico Lista IV**

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

**PRESENTACIONES**

**ZOLOFT TABLETAS 100 mg:** Se presenta en envases que contienen 20 y 30 tabletas.

Elaborado por PFIZER Italia S.r.l. - Latina - Italia

**ZOLOFT TABLETAS 50 mg:** Se presenta en envases que contienen 10, 20 y 30 tabletas.

Elaborado por PFIZER S.A. de C.V. - Toluca - México

Importado por PFIZER SRL, Virrey Loreto 2477, 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:24/Mar/2011

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

  
Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA  
DIRECTORA TÉCNICA  
APC DERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.