

**I. INFORMACIÓN DEL PRODUCTO**

|                           |                                       |
|---------------------------|---------------------------------------|
| <b>NOMBRE</b>             | DEFATIGAN® 50 mg Tabletas Recubiertas |
| <b>PRINCIPIO ACTIVO</b>   | Sertralina 50 mg                      |
| <b>REGISTRO SANITARIO</b> | INVIMA 2016M-0016895                  |
| <b>EXPEDIENTE</b>         | 20092628                              |

| CÓDIGO CUM |    | PRESENTACIÓN COMERCIAL  |
|------------|----|---|
| 020092628  | 01 | Caja por 1 blíster transparente (ALUMINIO/PVC) por 10 tabletas recubiertas con película (nombre genérico) |
| 020092628  | 02 | Caja por 1 blíster transparente (ALUMINIO/PVC) por 10 tabletas recubiertas con película (nombre de marca) |
| 020092628  | 03 | Caja por 30 tabletas recubiertas en blíster transparente ALUMINIO/PVC.                                    |
| 020092628  | 04 | Caja por 20 tabletas recubiertas en blíster transparente ALUMINIO/PVC.                                    |
| 020092628  | 05 | Uso Institucional: Caja por 10 tabletas recubiertas en blíster transparente ALUMINIO/PVC.                 |
| 020092628  | 06 | Uso Institucional: Caja por 20 tabletas recubiertas en blíster transparente ALUMINIO/PVC.                 |
| 020092628  | 07 | Uso Institucional: Caja por 30 tabletas recubiertas en blíster transparente ALUMINIO/PVC                  |
| 020092628  | 08 | Muestra Médica: Caja por 10 tabletas recubiertas en blíster transparente ALUMINIO/PVC.                    |

|                           |   |
|---------------------------|---|
| <b>CONDICIÓN DE VENTA</b> | Con fórmula facultativa   |
| <b>VIDA ÚTIL</b>          | Dos (2) años a partir de la fecha de fabricación.                           |
| <b>ALMACENAMIENTO</b>     | Almacenar a temperaturas inferiores a 30°C en su envase y empaque original. |

**II. INFORMACIÓN DEL FABRICANTE**

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <b>FABRICANTE</b>           | ATLANTIC PHARMA- PRODUÇÕES FARMACÊUTICAS S.A.                      |
| <b>DIRECCIÓN</b>            | Rua da Tapada Grande, No.2, Abrunheira, Sintra, 2710-089, Portugal |
| <b>TELÉFONO/ WEB</b>        | http://www.tecnimede.com   |
| <b>TITULAR DEL REGISTRO</b> | Altadis Farmacéutica S.A.S   |

**IMPORTADOR** Altadis Farmacéutica S.A.S

**III. COMPOSICIÓN**

Cada tableta contiene Sertralina Clorhidrato equivalente a Sertralina base 50 mg.

**IV. CLASIFICACIÓN ATC DEL PRODUCTO**

| ATC     | SUSTANCIA QUÍMICA | SISTEMA ORGÁNICO | GRUPO FARMACOLÓGICO | SUBGRUPO FARMACOLÓGICO | SUBGRUPO QUÍMICO                                       |
|---------|-------------------|------------------|---------------------|------------------------|--|
| N06AB06 | Sertralina        | Sistema Nervioso | Psicoanalépticos    | Antidepresivos         | Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina |

**V. RESUMEN FARMACOLÓGICO**

**FORMA FARMACÉUTICA** Tabletas con recubrimiento.

**VÍA ADMINISTRACIÓN** Oral

**INDICACIONES** Tratamiento de la Depresión Mayor para mayores de 18 años. Tratamiento de los síntomas de la depresión, incluida la depresión acompañada de síntomas de ansiedad, mayores de 18 años. Tratamiento de Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC) en adultos y niños (mayores de 6 años). Tratamiento del Trastorno de Pánico, con o sin agorafobia. Tratamiento del Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT). Tratamiento de la fobia social (Desorden de Ansiedad Social). Luego de obtenida una respuesta satisfactoria, la terapia continuada con sertralina logra prevenir la recaída del episodio inicial.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo. Embarazo y lactancia. Menores de 6 años. Pacientes con arritmia cardíaca, infarto reciente e hipertensión arterial. Menores de 18 años para la indicación en depresión mayor. Menores de 6 años para el tratamiento Trastorno Obsesivo Compulsivo. El uso concomitante en pacientes que toman Inhibidores de la Monoamina Oxidasa (IMAOs) está contraindicado. El uso concomitante en pacientes que toman Pimozida está contraindicado. Riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y jóvenes menores de 24 años. Pacientes con desórdenes convulsivos e insuficiencia hepática y renal. Uso simultáneo con otras sustancias serotoninérgicas y el riesgo potencial de desencadenar Síndrome Serotoninérgico.

## PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Síndrome Serotoninérgico (SS) o Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM): Se han notificado casos de desarrollo de síndromes potencialmente amenazantes para la vida como el Síndrome Serotoninérgico (SS) o el Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) durante el tratamiento con ISRSs, incluyendo la sertralina. El riesgo de SS o SNM con ISRSs se incrementa tras la administración concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo otros antidepresivos serotoninérgicos, triptanes), con medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (incluyendo los IMAOs, por ejemplo, azul de metileno), antipsicóticos y otros antagonistas dopaminérgicos y con medicamentos opiáceos. Se recomienda una monitorización de los pacientes por si aparecieran signos o síntomas de SS o SNM .

Cambio de tratamiento de otros Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) o medicamentos antidepresivos o antiobsesivos a sertralina: La experiencia clínica controlada en relación al tiempo óptimo de cambio de los ISRS, antidepresivos o antiobsesivos a sertralina es limitada. En esta situación, debe realizarse un juicio clínico cuidadoso y prudente, particularmente cuando se proceda a cambiar un medicamento de acción prolongada, como la fluoxetina.

Otros fármacos serotoninérgicos, por ejemplo, triptófano, fenfluramina y agonistas 5-HT: La administración conjunta de sertralina con otros medicamentos que potencian los efectos de la neurotransmisión serotoninérgica, tales como triptófano, fenfluramina, agonistas 5-HT o el medicamento a base de plantas Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), se ha de realizar con precaución y se ha de evitar siempre que sea posible, debido a una posible interacción farmacodinámica.

*Prolongación del QTc/Torsade de Pointes (TdP):* Se han notificado casos de prolongación del QTc y Torsade de Pointes (TdP) durante el uso post-comercialización de sertralina. La mayoría de las notificaciones tuvieron lugar en pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación del QTc/TdP. Por lo tanto, sertralina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para la prolongación del QTc.

*Activación de hipomanía o manía:* Se han notificado casos de aparición de síntomas de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes tratados con medicamentos antidepresivos y antiobsesivos comercializados, incluyendo sertralina. Por tanto, sertralina se ha de utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. Estos pacientes deben de ser cuidadosamente vigilados por su médico. Se debe interrumpir el tratamiento con sertralina en cualquier paciente que entre en una fase de manía.

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

*Convulsiones:* Pueden aparecer convulsiones durante el tratamiento con sertralina por lo que se debe evitar su administración en pacientes con epilepsia inestable y, en los pacientes con epilepsia controlada, se deberá realizar un cuidadoso seguimiento. Se debe interrumpir el tratamiento con sertralina en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

*Suicidio/ideación suicida/intento de suicidio o empeoramiento clínico:* La depresión está asociada con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, auto-agresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se alcanza una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados hasta que se obtenga dicha mejoría. La experiencia clínica indica que, en general, el riesgo de suicidio puede aumentar en los primeros estadios de la recuperación. Sertralina también se prescribe en otros trastornos psiquiátricos que, en ocasiones, pueden asociarse con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos trastornos pueden presentarse conjuntamente con el trastorno de depresión mayor. Por tanto, en los pacientes con otros trastornos psiquiátricos se deben tomar las mismas precauciones que las descritas para los pacientes con trastornos de depresión mayor. Los pacientes con antecedentes de comportamiento suicida, o aquellos que presenten un grado significativo de ideas suicidas previas al inicio del tratamiento, son los que muestran mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y por lo tanto deben

ser muy cuidadosamente vigilados durante el tratamiento. Un metaanálisis de ensayos clínicos con medicamentos antidepresivos, controlados con placebo, en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, ha mostrado un riesgo mayor de conducta suicida en pacientes menores de 25 años tratados con antidepresivos que con placebo. Se debe supervisar cuidadosamente a los pacientes durante el tratamiento, particularmente a aquellos de alto riesgo, especialmente en las fases iniciales del tratamiento y después de cambios en la dosis. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamientos suicidas, o cambios en la conducta del paciente, y buscar atención médica inmediata si se presentan estos síntomas.

**Población pediátrica:** Sertralina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años, excepto en los pacientes de 6 a 17 años con trastorno obsesivo compulsivo. Los comportamientos relacionados con el suicidio (intentos e ideas de suicidio) y la hostilidad (mayoritariamente agresión, comportamientos oposicionistas e ira) fueron observados con mayor frecuencia en ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. No obstante si por una necesidad clínica se decidiese iniciar el tratamiento, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar la aparición de síntomas de suicidio. Además, solo se encuentra disponible una evidencia clínica limitada relativa a datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes incluyendo los efectos sobre el crecimiento, la madurez sexual y el desarrollo cognitivo y conductual. Se han notificado unos pocos casos de crecimiento retardado y pubertad retrasada en la post-comercialización. La relevancia clínica y la causalidad no están aún claras. Los médicos han de vigilar a los pacientes pediátricos durante tratamientos a largo plazo para detectar posibles anomalías en el crecimiento y el desarrollo.

**Sangrado anormal/Hemorragia:** Se han notificado casos de hemorragias anormales, durante el tratamiento con ISRS, incluyendo hemorragias cutáneas (equimosis y púrpura), y otros acontecimientos hemorrágicos, tales como hemorragia gastrointestinal o ginecológica, incluyendo hemorragias mortales. Por tanto, se debe tener precaución en pacientes tratados con ISRS y, en especial, en aquellos que usan concomitantemente otros medicamentos que afectan a la función plaquetaria (por ejemplo: anticoagulantes, antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)), así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos.

**Hiponatremia:** Puede aparecer hiponatremia a consecuencia del tratamiento con ISRS o ISRN, incluyendo sertralina. En muchos casos, la hiponatremia parece ser consecuencia de un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Se han notificado casos de niveles de sodio inferiores a 110 mmol/l.

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de desarrollar hiponatremia cuando son tratados con ISRS y ISRN. También pueden tener un mayor riesgo los pacientes que toman diuréticos o aquellos que por otras circunstancias tienen un menor volumen intravascular. En pacientes con hiponatremia sintomática se debe considerar la interrupción del tratamiento con sertralina y se establecerán las intervenciones médicas apropiadas. Los signos y síntomas de la hiponatremia incluyen cefalea, dificultad en la concentración, alteración de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad que puede dar lugar a caídas. Los signos y síntomas asociados a los casos más graves y/o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, parada respiratoria y muerte.

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

El riesgo de aparición de síntomas de retirada puede depender de varios factores entre los que se encuentran la duración y la dosis del tratamiento y el ritmo de reducción de dosis. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor y cefalea. Generalmente estos síntomas son leves o moderados, sin embargo en algunos pacientes pueden ser graves. Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de discontinuación del tratamiento aunque se han notificado en raras ocasiones casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida. Generalmente estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en dos semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar (2-3 meses o más). Por tanto se aconseja que al suspender el tratamiento, se reduzca gradualmente la dosis de sertralina durante un periodo de varias semanas o incluso meses de acuerdo con las necesidades de cada paciente.

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

**Insuficiencia hepática:** Sertralina se metaboliza ampliamente por el hígado. Un estudio farmacocinético de dosis múltiples en sujetos con cirrosis leve estable demostró una prolongación de la semivida de eliminación y una AUC y Cmax aproximadamente tres veces mayores en estos pacientes en comparación con sujetos normales. No hubo diferencias significativas en la unión a proteínas plasmáticas observada entre los dos grupos. El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe realizarse con precaución. Si sertralina se administra a pacientes con insuficiencia hepática, debe considerarse una reducción de la dosis o de la frecuencia de administración. No se debe utilizar sertralina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

**Insuficiencia renal:** Sertralina se metaboliza ampliamente en el hígado y la excreción de fármaco inalterado en orina es una vía de eliminación poco importante. En estudios con pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min) o con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina 10-29 ml/min), los parámetros farmacocinéticos tras la administración de dosis múltiples (AUC<sub>0-24</sub> ó Cmax) no se diferenciaron de forma significativa respecto a los controles. No es necesario realizar ajuste de la dosis de sertralina en función del grado de insuficiencia renal.

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

**Diabetes:** En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS puede alterar el control glucémico. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina y/ o del hipoglucemiante oral.

**Tratamiento electroconvulsivante (TEC).** No existen estudios clínicos que establezcan los riesgos o beneficios del uso combinado de TEC y sertralina.

Disfunción sexual: Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual. Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del ISRS/IRSN.

Inicio del tratamiento: Depresión y TOC: El tratamiento con sertralina debe iniciarse con una dosis de 50 mg/día.

Trastorno de angustia, TEPT y Trastorno de ansiedad social: El tratamiento debe comenzar con 25 mg/día. Tras una semana, se ha de incrementar la dosis a 50 mg una vez al día. Se ha demostrado que este régimen de dosis reduce la frecuencia de efectos adversos, característicos del trastorno de angustia, que aparecen al inicio del tratamiento.

Ajuste de dosis:

Depresión, TOC, Trastorno de angustia, Trastorno de ansiedad social y TEPT: Los pacientes que no respondan a una dosis de 50 mg pueden beneficiarse del incremento de la dosis. Los cambios de dosis se deberán realizar en rangos de 50 mg, a intervalos de al menos una semana y hasta un máximo de 200 mg/día. Dado que la semivida de eliminación de sertralina es de 24 horas, los cambios de dosis no deberán hacerse en intervalos de menos de 1 semana.

La aparición del efecto terapéutico puede observarse en 7 días. Sin embargo, normalmente se necesitan periodos más largos para obtener una respuesta terapéutica, especialmente en TOC.

Mantenimiento: Durante el tratamiento a largo plazo, la dosis debe ajustarse al nivel mínimo eficaz, con ajustes posteriores dependiendo de la respuesta terapéutica.

Depresión: El tratamiento a largo plazo puede ser apropiado para prevenir la reaparición de episodios depresivos mayores (EDM). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada para prevenir la reaparición de EDM es la misma que la que se ha venido utilizando durante el tratamiento de los episodios. Los pacientes con depresión deben ser tratados durante un periodo de tiempo suficiente, de al menos 6 meses, para asegurar que no presentan síntomas. Trastorno de angustia y TOC En pacientes con trastorno de angustia y TOC se debe evaluar regularmente la continuidad del tratamiento, ya que en estos trastornos no se ha demostrado que el tratamiento continuado prevenga las recaídas.

Pacientes de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada deben ser tratados con precaución, ya que estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de hiponatremia.

## POSOLOGÍA



*Pacientes con insuficiencia hepática:* El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe abordarse con precaución. En pacientes con insuficiencia hepática se debe utilizar una dosis más baja o disminuir la frecuencia de dosis,. No se debe utilizar sertralina en casos de insuficiencia hepática grave ya que no hay datos clínicos disponibles.

*Pacientes con insuficiencia renal:* No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

*Población pediátrica:*

*Niños y adolescentes con trastorno obsesivo compulsivo:* De 13 – 17 años: El tratamiento debe iniciarse con 50 mg una vez al día. De 6-12 años: El tratamiento debe iniciarse con 25 mg una vez al día. La dosis se puede incrementar a 50 mg una vez al día, tras una semana. En caso de no obtener la respuesta deseada, las siguientes dosis pueden incrementarse en intervalos de 50 mg a lo largo de un periodo de varias semanas. La dosis máxima es de 200 mg/día. Sin embargo, el menor peso corporal de los niños en comparación con el de los adultos debe tenerse en cuenta al aumentar la dosis por encima de 50 mg. Los cambios de dosis no deben hacerse en intervalos de menos de 1 semana. No se ha demostrado eficacia en pacientes pediátricos para el trastorno de depresión mayor. No hay datos disponibles en niños menores de 6 años

*Medicamentos contraindicados*

*Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) irreversibles (selegilina):* Sertralina no se puede utilizar en combinación con IMAOs irreversibles tales como la selegilina. No debe iniciarse el tratamiento con sertralina hasta al menos 14 días después de haber suspendido el tratamiento con un IMAO irreversible. El tratamiento con sertralina se debe suspender al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible.

*Inhibidor reversible selectivo de la MAO-A (moclobemida):* Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, no debe administrarse sertralina en combinación con un IMAO reversible y selectivo, como la moclobemida. Tras el tratamiento con un inhibidor reversible de la MAO, puede establecerse un periodo de retirada más corto, inferior a 14 días, antes de comenzar el tratamiento con sertralina. Se recomienda que el tratamiento con sertralina se suspenda al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO reversible.

*IMAO reversible no selectivo (linezolid):* El antibiótico linezolid es un IMAO reversible y no selectivo débil y no se debe utilizar en pacientes que estén siendo tratados con sertralina. Se han notificado casos de reacciones adversas graves en pacientes en los que el tratamiento

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

con un IMAO (por ejemplo, azul de metileno) se había suspendido recientemente y habían comenzado el tratamiento con sertralina o en aquellos en los que se acababa de suspender el tratamiento con sertralina antes de comenzar con un IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonos, diaforesis, náuseas, vómitos, rubefacción, mareos e hipertermia con características semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte.

Pimozida: En un estudio de dosis única con una dosis baja de pimozida (2 mg), se ha observado un aumento de los niveles de pimozida de aproximadamente un 35%. Este incremento en los niveles no se ha asociado a ningún cambio en el electrocardiograma (ECG). Puesto que se desconoce el mecanismo de esta interacción y dado el estrecho margen terapéutico de la pimozida, está contraindicada la administración concomitante de sertralina y pimozida.

No se recomienda la coadministración con sertralina

Depresores del SNC y alcohol: La coadministración de 200 mg de sertralina al día no potenció los efectos del alcohol, carbamazepina, haloperidol o fenitoína sobre las funciones cognitivas y psicomotoras en sujetos sanos. Sin embargo, no se recomienda el uso concomitante de sertralina y alcohol.

Otros medicamentos serotoninérgicos: Se recomienda tener precaución con el uso de fentanilo (utilizado en anestesia general o en el tratamiento del dolor crónico), otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo otros antidepresivos serotoninérgicos, triptanes), y con otros medicamentos opiáceos.

Precauciones especiales

Medicamentos que prolongan el intervalo QT: El riesgo de prolongación del QTc y/o de arritmias ventriculares (p.ej. TdP) puede aumentar con el uso concomitante de otros medicamentos que prolonguen el intervalo QTc (p.ej. algunos antipsicóticos y antibióticos).

Litio: En un estudio controlado con placebo en voluntarios sanos, la administración conjunta de sertralina y litio no alteró significativamente la farmacocinética del litio, pero dio como resultado un incremento de los temblores en relación con placebo, indicando una posible interacción farmacodinámica. Se recomienda monitorizar adecuadamente a los pacientes cuando se administre sertralina junto con litio.

Fenitoína: Un ensayo clínico controlado con placebo realizado en voluntarios sanos sugiere que la administración crónica de 200 mg/día de sertralina, no produce inhibición clínicamente significativa en el metabolismo de fenitoína. No obstante, puesto que se han revelado casos de una elevada exposición a fenitoína en pacientes

en tratamiento con sertralina, se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas de fenitoína tras el inicio del tratamiento con sertralina así como realizar los ajustes apropiados de la dosis de fenitoína. Además, la administración conjunta de fenitoína puede causar una disminución en los niveles plasmáticos de sertralina. No se puede excluir que otros inductores del CYP3A4, como por ejemplo, fenobarbital, carbamazepina, Hierba de San Juan, rifampicina, puedan ocasionar una reducción de los niveles plasmáticos de sertralina.

**Triptanes.** Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos raros en los que se describían pacientes con debilidad, hiperreflexia, descoordinación, confusión, ansiedad y agitación tras la administración de sertralina y sumatriptán. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden presentarse también con otros medicamentos de la misma clase (triptanes). Si el tratamiento concomitante de sertralina y triptanes está clínicamente justificado, se recomienda hacer un apropiado seguimiento del paciente.

**Warfarina:** La administración conjunta de 200 mg de sertralina al día con warfarina produjo un pequeño incremento, aunque estadísticamente significativo, del tiempo de protrombina, que puede, en algunos casos raros, alterar el valor de INR. Por consiguiente, se debe monitorizar cuidadosamente el tiempo de protrombina cuando se inicie o se interrumpa el tratamiento con sertralina.

**Otras interacciones con medicamentos, digoxina, atenolol, cimetidina:** La administración conjunta con cimetidina provocó una disminución sustancial del aclaramiento de sertralina. Se desconoce el significado clínico de estos cambios. Sertralina no tiene ningún efecto sobre la acción beta-bloqueante del atenolol. No se ha observado interacción de sertralina, a dosis de 200 mg al día, con digoxina.

**Medicamentos que afectan a la función plaquetaria:** El riesgo de hemorragias puede verse aumentado cuando se administran de forma concomitante con ISRS, entre los que se incluye sertralina, medicamentos que actúan sobre la función plaquetaria (por ejemplo AINES, ácido acetilsalicílico y ticlopidina) u otros medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragias.

**Bloqueantes neuromusculares.** Los ISRS pueden reducir la actividad plasmática de la colinesterasa dando lugar a una prolongación de la acción bloqueante neuromuscular de mivacurio o de otros agentes bloqueantes neuromusculares.

**Medicamentos metabolizados por el Citocromo P450:** Sertralina puede actuar como un inhibidor leve-moderado del CYP 2D6. El tratamiento crónico con 50 mg de sertralina al día mostró una elevación moderada (23%-37% de media) de los niveles plasmáticos

de la desipramina en el estado estacionario (un marcador de la actividad enzimática del isoenzima CYP 2D6). Especialmente a dosis altas de sertralina, se pueden presentar interacciones clínicas relevantes con otros sustratos del CYP 2D6 con un estrecho margen terapéutico, como los antiarrítmicos tipo 1C tales como la propafenona y flecainida, los antidepresivos tricíclicos y los antipsicóticos típicos.

Sertralina no actúa como inhibidor del CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 y CYP 1A2 de manera clínicamente significativa. Este hecho se ha confirmado en estudios de interacciones in vivo con sustratos de CYP3A4 (cortisol endógeno, carbamazepina, terfenadina, alprazolam), el sustrato del CYP2C19, diazepam y los sustratos del CYP2C9 como tolbutamida, glibenclamida y fenitoína. Estudios in vitro indican que sertralina tiene un potencial pequeño o nulo para inhibir el CYP 1A2.

En un estudio cruzado realizado en ocho pacientes japoneses sanos, la ingesta de 3 vasos de zumo de pomelo al día aumentó los niveles plasmáticos de sertralina en aproximadamente el 100%. Por lo tanto, la administración de zumo de pomelo debe evitarse durante el tratamiento con sertralina.

De acuerdo al estudio de interacción con zumo de pomelo, no se puede excluir que la administración concomitante de sertralina e inhibidores potentes del CYP3A4, como por ejemplo, inhibidores de la proteasa, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina y nefazodona, dé lugar incluso a incrementos superiores en la exposición de sertralina. Esto también concierne a inhibidores moderados del CYP3A4, como por ejemplo, aprepitant, eritromicina, fluconazol, verapamilo y diltiazem.

La ingesta de inhibidores potentes del CYP3A4 se debe evitar durante el tratamiento con sertralina.

En las personas que son metabolizadores lentos de CYP2C19, los niveles plasmáticos de sertralina se aumentan aproximadamente en un 50% en comparación con aquellos que son metabolizadores rápidos. No se puede excluir la interacción con inhibidores potentes del CYP2C19, como por ejemplo, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoxetina, fluvoxamina.

**Embarazo:** No se dispone de estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Sin embargo, una cantidad importante de datos no revelaron que hubiese evidencia de malformaciones congénitas inducidas por sertralina. Estudios en animales muestran evidencia de efectos sobre la reproducción, debidos probablemente a la toxicidad materna causada por la acción farmacodinámica del compuesto y/o la acción farmacodinámica directa del compuesto sobre el feto. Se ha

**USO EN FERTILIDAD,  
EMBARAZO Y  
LACTANCIA**

notificado que la utilización de sertralina durante el embarazo causa síntomas, compatibles con las reacciones de retirada, en algunos neonatos cuyas madres habían estado en tratamiento con sertralina. Este fenómeno se ha observado también con otros antidepresivos ISRS. No se recomienda el tratamiento con sertralina durante el embarazo, a menos que la situación clínica de la madre sea tal que los beneficios esperados del tratamiento superen los riesgos potenciales. Se debe vigilar a los neonatos si la madre continúa el tratamiento con sertralina en las últimas etapas del embarazo, en particular en el tercer trimestre. Pueden aparecer los siguientes síntomas en los neonatos tras la utilización de sertralina por parte de la madre en las últimas etapas del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, problemas de alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipertonía, hipotonía, hiperreflexia, temblor, inquietud, irritabilidad, letargia, llanto constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas se pueden deber tanto a efectos serotoninérgicos como a síntomas de retirada. En la mayoría de los casos las complicaciones comienzan inmediatamente o al poco tiempo (<24 horas) después del parto. Los resultados de estudios epidemiológicos sugieren que el uso de ISRSs durante el embarazo, en particular durante la etapa final del mismo, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN). El riesgo observado fue aproximadamente de 5 casos por cada 1.000 embarazos. En la población general, ocurren de 1 a 2 casos de HPPN por cada 1.000 embarazos.

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

**Fertilidad:** Datos en animales no han demostrado que sertralina puede afectar a la calidad del esperma casos notificados en humanos de otros ISRS han mostrado que el efecto sobre la calidad del esperma es reversible. No se ha observado hasta ahora impacto sobre la fertilidad humana.

**EFFECTOS SOBRE LA  
CAPACIDAD DE  
CONDUCIR O  
MANIPULAR MAQUINAS**

Los estudios de farmacología clínica han demostrado que sertralina no tiene efectos sobre la función psicomotora. Sin embargo, puesto que los medicamentos psicotropos pueden alterar la capacidad física o mental requerida para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o el uso de maquinaria, se debe advertir al paciente a este respecto.

**EFFECTOS SECUNDARIOS  
Y REACCIONES  
ADVERSAS**

Las náuseas son la reacción adversa más frecuente. En el tratamiento del trastorno de ansiedad social, la disfunción sexual (insuficiencia eyaculatoria) en hombres ocurrió en un 14% con sertralina frente a un 0% con placebo. Estas reacciones adversas son dosis-dependientes y a menudo son de naturaleza transitoria al continuar el tratamiento. El perfil de reacciones adversas observado de forma más frecuente en ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo en pacientes con TOC, trastorno de angustia, TEPT y trastorno de ansiedad social, fue similar al observado en los ensayos clínicos en pacientes con depresión.

*Síntomas de retirada observados al suspender el tratamiento con sertralina:* La suspensión del tratamiento (particularmente cuando se realiza de forma brusca), con frecuencia da lugar a síntomas de retirada. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor y cefalea. Generalmente estos síntomas son de leves a moderados y autolimitados; sin embargo en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por ello se recomienda que cuando no sea necesario continuar el tratamiento con sertralina, se suspenda el tratamiento de forma gradual, disminuyendo progresivamente la dosis

*Población de edad avanzada:* Los ISRS o ISRN, incluyendo sertralina, se han asociado con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes ancianos, los cuales pueden presentar un mayor riesgo ante este acontecimiento adverso.

*Población pediátrica.* En los más de 600 pacientes pediátricos tratados con sertralina, el perfil global de reacciones adversas fue por lo general muy similar al observado en los estudios en adultos. Se notificaron las siguientes reacciones adversas en los ensayos clínicos controlados (n=281 pacientes tratados con sertralina): Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ): Cefalea (22%), insomnio (21%), diarrea (11%), y náuseas (15%). Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Dolor torácico, manía, pirexia, vómitos, anorexia, labilidad afectiva, agresión, agitación, nerviosismo, alteración de la atención, mareos, hipercinesia, migraña, somnolencia, temblor, deterioro visual, boca seca, dispepsia,

pesadillas, fatiga, incontinencia urinaria, erupción, acné, epistaxis, flatulencia.

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): prolongación del intervalo QT del ECG, intento de suicidio, convulsiones, trastornos extrapiramidales, parestesia, depresión, alucinaciones, púrpura, hiperventilación, anemia, función hepática anormal, alanina aminotransferasa elevada, cistitis, herpes simple, otitis externa, dolor de oídos, dolor ocular, midriasis, malestar general, hematuria, erupción pustular, rinitis, lesión, peso disminuido, sacudidas musculares, sueños anormales, apatía, albuminuria, polaquiuria, poliuria, dolor de mama, trastorno menstrual, alopecia, dermatitis, trastorno de la piel, olor anormal de la piel, urticaria, bruxismo, sofocos. Frecuencia no conocida: enuresis

Efecto de clase: Estudios epidemiológicos, principalmente llevados a cabo en pacientes de 50 ó más años de edad, muestran un incremento del riesgo de fracturas óseas en aquellos pacientes que estaban siendo tratados con ISRSs y antidepresivos tricíclicos. El mecanismo que lleva a este riesgo es desconocido.

Síntomas: Los síntomas de sobredosis incluyen las reacciones adversas mediadas por la serotonina tales como somnolencia, trastornos gastrointestinales (p.ej náuseas y vómitos), taquicardia, temblor, agitación y mareos. Se ha notificado coma aunque de forma menos frecuente. Se ha notificado prolongación del QTc/Torsade de Pointes tras sobredosis de sertralina; por lo tanto, se recomienda monitorización de ECG en todas las ingestiones de sobredosis de sertralina.

## **SOBREDOSIS**

Manejo: No existen antídotos específicos para sertralina. Se recomienda establecer y mantener la vía aérea, y, si es necesario asegurar una oxigenación y ventilación adecuada. El carbón activado, que puede utilizarse con catártico, puede ser tanto o más eficaz que el lavado gástrico, y debe considerarse como tratamiento de la sobredosis. No se recomienda la inducción de la emesis. Se recomienda la monitorización cardíaca (p.ej. ECG) y también de signos vitales junto con medidas generales sintomáticas y de soporte. Debido al gran volumen de distribución de sertralina, es difícil que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la plasmaféresis sean beneficiosas.

**PROPIEDADES  
FARMACODINÁMICAS**

Sertralina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación neuronal in vitro de serotonina (5 HT) que potencia los efectos de la misma en animales. Sólo ejerce un efecto muy leve sobre la recaptación neuronal de noradrenalina y dopamina. A dosis clínicas, sertralina bloquea la captación de serotonina por las plaquetas humanas. Carece de actividad estimulante, sedante, anticolinérgica o cardiopélica en animales. En ensayos clínicos controlados en voluntarios sanos, sertralina no produjo sedación y no interfirió con la función psicomotora. De acuerdo con esta acción inhibidora selectiva de la recaptación de 5-HT, sertralina no potencia la actividad catecolaminérgica. Sertralina no presenta afinidad por los receptores muscarínicos (colinérgicos), serotoninérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos, receptores del GABA o de benzodiazepinas. La administración crónica de sertralina en animales se asoció con una disminución de la sensibilidad de los receptores noradrenérgicos cerebrales similar a la observada con otros medicamentos antidepresivos y antiobsesivos clínicamente eficaces. Sertralina no ha demostrado potencial de abuso. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de predisposición de abuso relativo de sertralina, alprazolam y d-anfetamina en seres humanos, sertralina no produjo efectos subjetivos positivos indicativos de potencial de abuso. Por el contrario, los sujetos valoraron a alprazolam y a d-anfetamina de forma significativamente mayor que a placebo, en las medidas de adicción al medicamento, euforia y potencial de abuso. Sertralina no produjo ni la estimulación ni la ansiedad asociada con d-anfetamina ni tampoco la sedación y la alteración psicomotora asociada con alprazolam. Sertralina no funciona como un potenciador positivo en monos rhesus entrenados para auto-administrarse cocaína, ni sustituye como estímulo discriminativo a d-anfetamina o pentobarbital en los monos rhesus.

**PROPIEDADES  
FARMACOCINÉTICAS**

**Absorción:** En humanos, tras una dosis oral única diaria entre 50 y 200 mg, administrada durante 14 días, las concentraciones plasmáticas máximas de sertralina se alcanzan entre las 4,5 y 8,4 horas tras su administración. Los alimentos no modifican significativamente la biodisponibilidad de los comprimidos de sertralina.

**Distribución:** Aproximadamente el 98% del fármaco en sangre está unido a proteínas plasmáticas.

**Biotransformación:** Sertralina sufre un extenso metabolismo hepático de primer paso. De acuerdo a los datos clínicos e in vitro, se puede concluir que sertralina se metaboliza por múltiples vías incluyendo



CYP3A4, CYP2C19 y CYP2B6. In vitro, sertralina y su metabolito principal, desmetil-sertralina, son también sustratos de la glicoproteína P.

Eliminación: La semivida de eliminación media de sertralina es de aproximadamente 26 horas (varía entre 22-56 horas). De acuerdo a la semivida de eliminación terminal, existe una acumulación de aproximadamente dos veces hasta alcanzar las concentraciones del estado estacionario, las cuales se alcanzan tras una semana de tratamiento con una única dosis diaria. La semivida de la N-desmetilsertralina varía entre 62 y 104 horas. Tanto sertralina como N-desmetilsertralina se metabolizan ampliamente en el hombre, y los metabolitos resultantes se excretan en heces y orina en la misma proporción. Sólo una pequeña cantidad (< 0,2%) de sertralina inalterada se excreta en la orina.

#### **TOXICIDAD**

Sertralina tiene un margen de seguridad dependiente de la población de pacientes y/o de la medicación concomitante. Se han notificado fallecimientos en casos de sobredosis de sertralina en monoterapia o en asociación con otros medicamentos y/o alcohol. Por consiguiente, todos los casos de sobredosis deben ser tratados de forma enérgica

#### **INCOMPATIBILIDADES**

No procede

**ANEXO FOTO PRESENTACIÓN MEDICAMENTO**



*El fabricante actualizó esta información por última vez el 3 de Agosto de 2020.*

*El fabricante proporciona de buena fe la información contenida en este documento, considerándola correcta y proveniente de fuentes confiables. No corresponde a una hoja de especificaciones y ninguno sus datos deben ser interpretado como una especificación. El fabricante no puede tomar la responsabilidad de su uso, mal uso, o la precisión de la misma; es responsabilidad del usuario determinar la idoneidad de cualquier material para un propósito específico y de adoptar las precauciones de seguridad que sean necesarias. Por estas razones, el fabricante no asume ninguna responsabilidad y descarta cualquier responsabilidad por pérdida, daño o gasto que surja o esté relacionado de alguna manera con la manipulación, almacenamiento, utilización o eliminación de este producto. Si el producto es usado como un componente de otro producto, esta información de Seguridad no puede ser aplicable. Este documento está destinado sólo como una guía para el manejo apropiado precautorio del producto por una persona adecuadamente capacitada en el uso del mismo. Los individuos que reciban la información deben ejercer su juicio independiente en la determinación de su idoneidad para un propósito particular.*

### **Bibliografía**

INVIMA. (s. f.). INVIMA - consulta Registros sanitarios. INVIMA (Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos). Recuperado 03 de agosto de 2020, de <https://www.invima.gov.co/>

Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. (s. f.). CIMA. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (CIMA). Recuperado 03 de agosto de 2020, de <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>