ZOXX®

SERTRALINA

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada - Industria Argentina
(PSICOTROPICO Lista IV)

Composición
Cada comprimido recubierto contiene:
ZOXX 50
Núcleo: sertralina clorhidrato 55,95 mg. Excipientes: aerosil 200 0,80 mg, estearato de magnesio 2,00 mg, HPC Baja sust. LH-11 24,00 mg, talco 2,40 mg, fosfato bicálcico 36,00 mg, almidón glicolato sod. 12,80 mg, almidón pregelatinizado 26,05 mg. *Cubierta:* bióxido de titanio 1,30 mg, talco 1,25 mg, HPMC E15 1,50 mg, polietilenglicol 6000 0,70 mg, povidona K-30 0,25 mg.
ZOXX 100
Núcleo: sertralina como clorhidrato 111,90 mg. Excipientes: aerosil 200 1,60 mg, estearato de magnesio 4,00 mg, HPC Baja sust. LH-11 48,00 mg, talco 4,80 mg, fosfato bicálcico 72,00 mg, almidón glicolato sod. 25,60 mg, almidón pregelatinizado 52,10 mg. *Cubierta:* bióxido de titanio 2,60 mg, talco 2,50 mg, HPMC E15 3,00 mg, polietilenglicol 6000 1,40 mg, povidona K-30 0,50 mg.

Acción terapéutica: antidepresivo. Clasificación ATC: N06AB

Indicaciones
Trastornos depresivos mayores (DSM IV): ZOXX (clorhidrato de sertralina) está indicado para el tratamiento de los síntomas de depresión, incluyendo depresión acompañada por síntomas de ansiedad, en pacientes con o sin historia de manía.
Luego de una respuestas satisfactoria, continuar con el tratamiento con la sertralina es efectivo para prevenir una recaída del episodio inicial de depresión o recurrencia de otros episodios depresivos.
La eficacia de la sertralina, 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 sertralina por períodos prolongados.
La acción antidepresiva de la sertralina en pacientes hospitalizados deprimidos no ha sido adecuadamente estudiada.
Trastorno Obsesivo Compulsivo: ZOXX 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 angustia con o sin agorafobia: ZOXX está indicado para el tratamiento del trastorno de angustia, con o sin agorafobia, según definido en DSM-IV.
La efectividad de la sertralina durante la utilización prolongada, es decir, de más de 12 semanas, para trastorno obsesivo-compulsivo o trastorno de angustia, con o sin agorafobia, no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios controlados. Por lo tanto, el médico que elige utilizar sertralina por períodos prolongados deberá reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del medicamento para el paciente en cuestión.
Trastorno por estrés postraumático (TEPT): ZOXX está indicado para el tratamiento del trastorno por estrés postraumático.
La eficacia de la sertralina en el tratamiento de TEPT en pacientes ambulatorios cuyos diagnósticos cumplían 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 la sertralina 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 sertralina por períodos prolongados debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo de la droga para el paciente en cuestión.
Trastorno de ansiedad social – Fobia social: ZOXX está indicado para el tratamiento del trastorno de ansiedad social-fobia social.
Trastorno disfórico premenstrual (TDPM): ZOXX está indicado para el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual (TDPM).
La eficacia de la sertralina en el tratamiento del TDPM se demostró en 2 estudios controlados con placebo realizados con pacientes externas que cumplían 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 sertralina en tratamientos prolongados, es decir durante más de 3 ciclos menstruales. Por lo tanto, el médico que decida administrar sertralina durante períodos prolongados debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del fármaco en cada paciente en particular.

Acción Farmacológica
Antidepresivo derivado de naftilamina. Químicamente no relacionado con antidepresivos tricíclicos u otros antidepresivos.
Mecanismo de acción:

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 5HT, 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.

Farmacocinética
La sertralina muestra una farmacocinética proporcional a la dosis en el rango de 50 a 200 mg. En el hombre, luego de una dosis oral única en el rango de 50 a 200 mg durante 14 días, las concentraciones plasmáticas pico (Cmax) 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 metabolitos resultantes son excretados con las heces y la orina en cantidades similares. Sólo una pequeña cantidad (< 0,2%) de la sertralina es excretada por orina sin modificación.
La comida no cambia significativamente la biodisponibilidad de las tabletas de la sertralina.
Edad: el clearance plasmático de la sertralina en un grupo de 16 pacientes de edad (8 de sexo masculino, 8 de sexo femenino) tratados durante 14 días a una dosis de 100 mg/día fue aproximadamente 40% menor que en un grupo similarmente estudiado de individuos más jóvenes (25 a 32 años). Por lo tanto, el estado de equilibrio en pacientes de mayor edad debería ser alcanzado luego de dos a tres semanas. El mismo estudio mostró un clearance disminuido de demetilsertralina en hombres de mayor edad pero no en mujeres de mayor edad.
Enfermedad hepática: como podría ser predecido debido a su sitio primario de metabolismo, el deterioro hepático puede afectar la eliminación de la sertralina. En pacientes con deterioro hepático leve crónico (n=10; 8 pacientes con valores de Child Pugh de 5-6 y 2 pacientes con valores de Child Pugh de 7-8) que recibieron 50 mg de sertralina por día durante 21 días, el clearance de la sertralina se redujo, resultando en aproximadamente una exposición 3 veces mayor comparada con voluntarios de la misma edad sin deterioro hepático (n=10). La exposición a demetilsertralina fue aproximadamente 2 veces mayor comparada con voluntarios de la misma edad sin deterioro hepático. No se observaron diferencias significativas en la unión a proteínas plasmáticas entre los dos grupos. No se han estudiado los efectos de la sertralina en pacientes con deterioro hepático moderado y severo. Los resultados sugieren que la utilización de la sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe ser encarada con cautela. Si se administra la sertralina a pacientes con enfermedad hepática, se debe utilizar una dosis menor o menos frecuente (ver Posología y Forma 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.
Absorción: después de la administración oral durante 14 días, 1 vez por día, en dosis comprendidas entre 50 y 200 mg, el pico de la concentración plasmática (Cmax) de la droga se obtiene entre 5,4 a 8,4 horas después de su toma.
La toma de sertralina en el curso de la comida aumenta su absorción en aproximadamente un 25-30%. El tiempo de alcanzar la T max se reduce de 8 a 5,5 horas. Por el contrario, la absorción no se modifica si el medicamento es administrado a la mañana o a la noche.
Distribución: la unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 98%.
Transformación: sertralina es metabolizada por el hígado y sufre un importante efecto de primer paso metabólico.
El principal camino metabólico es la N-demetilación, luego, el metabolito más importante es la N-demetilsertralina que es 8 a 10 veces menos activa que la sertralina in Vitro y prácticamente inactiva in vivo, en animales.
Estudios de farmacocinética en niños sugieren que estos pacientes metabolizan sertralina con mayor eficiencia.
Eliminación
La vida media de eliminación es aproximadamente de 26 hs.
Sertralina y la N-demetilsertralina son fuertemente metabolizadas y los metabolitos resultantes son excretados, en cantidades iguales, en heces y orina. Sólo una cantidad insignificante (< 0,2%) de sertralina inmodificada es excretada por el riñón.

Posología y Forma de Administración
ZOXX debe ser administrado una vez al día, ya sea a la mañana o a la noche. Puede

administrarse con o sin las comidas.

Tratamiento inicial
Trastornos depresivos mayores (DSM IV) y TOC: Se debe administrar 50 mg/día de sertralina.
Trastorno de angustia con o sin agorafobia, Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT) y Trastorno de ansiedad social-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 angustia con o sin agorafobia.
Trastorno disfórico premenstrual (TDPM): el tratamiento con sertralina 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
Depresión, TOC, Trastorno de angustia con o sin agorafobia y TEPT: los pacientes que no respondan 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, específicamente 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 necesaria. 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
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 Farmacocinética).

Contraindicaciones
El uso concomitante de la sertralina en pacientes tomando inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) está contraindicado (ver Advertencias y Precauciones).
El uso concomitante de la sertralina en pacientes tomando pimozida está contraindicado (ver Interacciones).
La sertralina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o a cualquiera de los componentes de la formulación.

Advertencias y Precauciones
El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en niños y adolescentes con depresión mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:
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;
Que se tenga en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
Que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos y menores de 18 años tratados con antidepresivos

IRS o con otros antidepresivos con mecanismos de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataque 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.
En el niño, el diagnóstico y tratamiento debe ser realizado por un especialista (psiquiatra, psiquiatra infantil, neuropsiquiatra) y debe mantenerse una estrecha vigilancia durante el tratamiento y después de la suspensión del mismo.
No se recomienda la administración de sertralina en pacientes con enfermedad bipolar.
Inhibidores de la monoamino oxidasa
Han sido informados casos de reacciones serias, algunas veces fatales, en pacientes que recibieron sertralina en combinación con un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), incluyendo los IMAOs selectivos, selegilina y los IMAOs reversibles, moclobemida. 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: ZOXX (clorhidrato de sertralina) no es una sustancia controlada.
La experiencia clínica con sertralina 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 Interacciones Medicamentosas.
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
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 a 900 g, en comparación con cambios más pequeños en los tratados con placebo. Sólo raramente los pacientes que recibían sertralina fueron discontinuados debido a pérdida de peso.

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

Suicidio
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 ZOXX® deben ser prescriptas para la menor cantidad de comprimidos, consistente con un buen manejo de paciente de manera de reducir el riesgo de sobredosis. Debido a la ampliamente conocida comorbilidad que existe

entre TOC, trastorno de angustia con o sin agorafobia, TPET, TDM, trastorno de ansiedad social – 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 angustia con o sin agorafobia, TPET, TDPM o trastorno de ansiedad social – fobia social.

Efecto uricosúrico débil
La administración de sertralina está asociada 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 sabido informes de insuficiencia renal aguda con sertralina.

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

Sertralina no ha sido evaluada o utilizada 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.

Hiponatremia
Ver reacciones adversas

Precauciones
No existen estudios en los que directamente se evalué el efecto a largo plazo del uso de sertralina sobre el crecimiento, desarrollo y maduración de niños y adolescentes. Si bien no hay hallazgos que sugieran que sertralina posee capacidad de afectar de manera adversa el crecimiento, desarrollo y maduración; tampoco existe evidencia convincente de la ausencia del potencial de sertralina para causar efectos adversos durante el uso crónico. En niños se recomienda un monitoreo periódico del peso corporal, si el tratamiento continua por tiempo prolongado, ya que se ha descripto disminución del peso de aproximadamente el 7%.
La seguridad y eficacia en menores de 6 años de edad no ha sido establecida. En un 0,4% de los pacientes se presentó activación de manía o hipomanía. Si bien no se han observado interacciones con el alcohol, no se recomienda su consumo simultáneo.
En presencia de insuficiencia hepática, el metabolismo es lento y se deberá reducir la posología aumentar el intervalo entre las dosis (ver posología / Modo de administración).
En pacientes epilépticos o con antecedentes de epilepsia, se debe reforzar la vigilancia clínica y bioeléctrica debido a la posibilidad de la reducción del umbral epileptógeno. La manifestación de crisis convulsivas exige suspender el tratamiento.
Se han presentado hemorragias, a veces severas, cuando se utilizan inhibidores de la recaptación de serotonina. Se recomienda especial cuidado en pacientes con antecedentes de trastornos hemostáticos tratados simultáneamente con anticoagulantes orales, medicamentos que actúan sobre la función plaquetaria tales como AINEs y Aspirina u otros medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia.
Sertralina ha sido asociada con una disminución de los niveles de ácido úrico de aproximadamente el 7%. Se ignora el significado clínico de este efecto.
Suicidio: la posibilidad de un intento de suicidio es propia del trastorno depresivo mayor y puede persistir hasta la remisión del cuadro. Se deberá realizar una supervisión estricta del pacientes ya que se ha observado un aumento de esta tendencia al inicio del tratamiento o al incrementar la dosis.
Las mismas precauciones se tomarán en caso de trastorno obsesivo compulsivo, de pánico, trastorno post-estrés traumático disfórico premenstrual o trastorno de ansiedad social.
Sertralina no interfiere con el rendimiento psicomotor ni produce sedación.

Interacciones Medicamentosas
Inhibidores de la monoamino oxidasa: ver contraindicaciones, advertencias y precauciones.
Pimozida: niveles aumentados de pimozida han sido demostrados en un estudio de dosis baja 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 piomizida, 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 embrago, 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 co-administración de 200 mg diarios de sertralina con diazepam o tolbutamida provocó pequeños cambios estadísticamente significativos en algunos parámetros farmacocinéticas. 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 adrenérgico del atenolol. No se observó interacción de 200 mg diarios de sertralina con glibenclamida o diagoxina.
Warfarina: la co-administración 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 Metaboizadas por el Citocromo P450 (CYP) 2D6: Muchos antidepresivos, por ejemplo, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), 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 sertralina puede requerir dosis menores que las que se prescriben para ésta. Más aún, siempre que se elimine sertralina de la terapia concomitante, se puede requerir una dosis mayor de la droga co administrada.
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-betahidratación 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 mediada por el 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 Fenitoina y Warfarina).
CYP 2C19: la falta de aparente efectos clínicamente significativos de la administración crónica de 200 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 deben monitorear apropiadamente a los pacientes.
Fenitoína: estudio controlado con placebo en voluntarios normales sugirió que la administración crónica de 200 mg/día de sertralina no produce una inhibición clínicamente importante del metabolismo de fenitoína. No obstante, se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de fenitoína luego de comenzar la terapia con la sertralina, realizando los ajustes apropiados de la dosis de fenitoína. Además, la coadministración de fenitoína puede causar una reducción de los niveles plasmáticos de sertralina.
Sumatriptán: ha habido pocos informes posteriores a la comercialización que describan pacientes con la 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 co-administración de la sertralina con otras drogas que aumentan los efectos de la neurotransmisión serotoninérgicas, como el triptófano o fenfluramina o agonistas 5-HT, debe ser realizada con la precaución y evitada en lo posible 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.
Anticoagulantes orales: aumento del efecto del anticoagulante oral y riesgo de hemorragias. Es necesario un control más frecuente del índice de protrombina y vigilancia del INR y una adaptación eventual de la posología del anticoagulante oral durante el tratamiento con sertralina y al suspenderlo.
Metadona: aumento de las concentraciones plasmáticas de metadona con signos de sobredosis. Mecanismo probable: disminución del metabolismo hepático. Aumentar la vigilancia clínica; si fuera necesario, adaptar la posología de metadona durante el tratamiento con sertralina y luego la suspensión.
Drogas metabolizadas por el citocromo P450 3A4: sertralina no altera la concentración plasmática de drogas metabolizadas por este sistema enzimático como son terfenadina o carbamazepina.
Drogas activas sobre el SNC: la administración simultánea de diazepam con sertralina produjo variaciones en el Tmax de diazepam. El significado clínico se desconoce.
Atenolol: sertralina no afecta la actividad beta bloqueante de atenolol.
Digoxina: el uso simultáneo no produjo cambios en los niveles séricos ni en el clearence renal de digoxina.
Terapia electroconvulsiva: no se ha establecido el riesgo o beneficio del uso combinado de TEC y Sertralina.
Drogas hipoglucemiantes: estudios controlados se observó una disminución del clearence de tolbutamida sin significado clínico.
Efectos potenciales del uso simultáneo con drogas que presentan alta unión a proteínas plasmáticas: debido a que Sertralina presenta una alta unión a proteínas plasmáticas la administración con drogas que también están unidas fuertemente a proteínas (warfarina, digitoxina) puede cambiar las concentraciones plasmáticas de una u otra droga con efectos adversos.
Alteraciones de las pruebas de laboratorio: no se conocen.

Embarazo - Efectos Terapéuticos
Los estudios realizados en animales no han puesto en evidencia un efecto teratogénico.
A dosis 2,5 a 10 veces la dosis no existen actualmente datos suficientes para evaluar la relación riesgo-beneficio con sertralina cuando se administra durante el embarazo. En consecuencia, la utilización de sertralina no está recomendada durante el curso del embarazo, excepto que fuera

estrictamente necesario. Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos antes de iniciar tratamiento con sertralina.

Lactancia-excreción con la leche materna
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 corresponde 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 las 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.

Carcinogénesis
A dosis doble de la dosis máxima para humanos se observaron adenomas hepáticos en ratones y adenomas foliculares de tiroides en ratas hembras. Sertralina no posee efectos genotóxicos.

Conducción y Utilización de Máquinas
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
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 observados comúnmente en estudios doble ciego, controlados por placebo en pacientes con TOC, trastorno de angustia con o sin agorafobia, TEPT, TDPM y trastorno de ansiedad social-fobia social, fue similar al observado en estudios clínicos en pacientes con depresión.
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 Cardiacos: 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.
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 e hiponatremia.
Trastornos Musculoesqueléticos 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 anormalidades 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: 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.
La mayoría de las reacciones adversas se presentaron en un 2% de los casos o más frecuentemente dependiendo de la dosis.
Sistema nervioso autónomo: impotencia, sofocos, hipersalivación, midriasis, piel fría, rara vez palidez, glaucoma, priapismo, vasodilatación.
Disfunción sexual: incluye disminución de la libido, impotecia, eyaculación demorada, o anorgasmia.
Cardiovasculares: palpitaciones, dolor torácico. Con menos frecuencia (< 2%): hipertensión, taquicardia, vértigo posicional, hipotensión, edema periorbitario y periférico, síncope.
Sistema nervioso Central y periférico: hipertonía, hipoestesia. Infrecuentes: confusión, hiperquinesia, vértigo, migraña, calambres, nistagmo, ataxia, acatisia, extrapiramidalismo.
Piel y faneras: infrecuentes (< 2%) prurito, acné, urticaria, alopecia, piel seca, rash, fotosensibilidad.
Endócrinas: exoftalmos, ginecomastia.
Gastrointestinales: aumento del apetito. Infrecuentes: disfagia, eructación, esofagitis, gastroenteritis, aumento de caries dental, vómitos.
Generales: dolor lumbar, astenia, malestar.
Sensoriales: hiperacusia, tinitus, conjuntivitis, otalgia, dolor ocular, trastornos de acomodación.
Músculo esquelético: mialgias, rara vez artralgias, distonías, artrosis, calambres musculares, debilidad muscular.
Neuropsiquiátricos: disfunciones sexuales masculina y femenina. Rara vez agresión agravada, amnesia, paroniria, bruxismo, labilidad emocional, apatía, pesadillas, euforia, manía, hipomanía, temblor, insomnio, cefaleas.
Respiratorias: rinitis.
Urinarias: poliuria, polaquiuria, disuria, nicturia. Raramente, se ha informado elevación de las enzimas hepáticas, así como casos aislados de crisis hepáticas agudas (a veces severas).
Se han informado casos de hiponatremia, algunos severos. Dicha condición es reversible si se suspende el tratamiento y puede manifestarse por diversos síntomas: trastornos de la conciencia, hasta convulsiones. La mayoría de los casos se describen en pacientes mayores o con depleción de volumen.

Dependencia psicofísica
El síndrome de abstinencia, comprende total o parcialmente síntomas tales como sensación de vértigo, trastornos del sueño, agitación y ansiedad, astenia, trastornos digestivos e hipersudoración. Tal condición requiere la disminución progresiva de la posología. No se han observado síntomas de dependencia manifestados por necesidad de aumento de dosis, tolerancia o conductas droga dependientes con sertralina.

Sobredosificación
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 sertralina 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 sertralina administrado solo, hubo 4 muertes que involucraron sobredosis de sertralina 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/4362-6063
Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777
Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555

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

Conservación
Conservar en lugar seco. Mantener a temperatura inferior a 30ºC.
Mantener alejado del alcance de los niños.

Presentación
ZOXX 50: envases conteniendo 15 y 30 comprimidos recubiertos.
ZOXX 100: envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.
Fecha de última revisión: febrero de 2009

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.
MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.
Certificado Nº 54.041. Laboratorios CASASCO S.A.I.C. - Boyacá 237 - Buenos Aires
E-1314-01 / D1574 / Act.01/2009

CASASCO