modos, se indica precaución en la co-administración de TCAs con **Vunot** porque la sertralina puede inhibir el metabolismo de los TCA. La concentración en plasma de TCA puede necesitar ser monitoreada, y la dosis de TCA ser reducida, si un TCA es co-administrado con **Vunot** (Ver Drogas Metabolizadas por P450 2D6-PRECAUCIONES).
Drogas hipoglucemiantes: En un ensayo de placebo controlado en voluntarios normales, la administración de sertralina por 22 días (incluyendo 200 mg/día por los últimos 13 días) causó un descenso desde la línea de base estadísticamente importante de 16% en el clearance de tolbutamida siguiendo una dosis intravenosa de 1000 mg. La administración de sertralina no cambió notablemente ni la aglutinación proteíca en plasma ni el volumen aparente de distribución de tolbutamida, sugiriendo que la disminución en el clearance se debe al cambio del metabolismo de la droga.
El significado clínico de esta disminución en el clearance de tolbutamida es desconocido.
Atenolol: Cuando se administró sertralina (100 mg) a 10 hombres sanos no apareció ningún efecto en la habilidad de bloqueo beta-adrenérgica de atenolol.
Digoxina: En un ensayo de placebo controlado en voluntarios normales, la administración de sertralina por 17 días (incluyendo 200 mg/día por los últimos 10 días) no cambió los niveles de digoxina sérica ni en su clearance renal.
Inducción de enzima microsomal: Estudios preclínicos mostraron que la sertralina induce enzimas microsomales hepáticas. En estudios clínicos, la sertralina mostró que induce enzimas hepáticas mínimamente como se determinó por un pequeño (5%) pero significativo descenso en la vida media de antipirina siguiendo una administración de 200 mg/día durante 21 días. Este pequeño cambio de vida media de antipirina refleja un cambio insignificante clínicamente, en el metabolismo hepático.
Terapia electroconvulsiva: No existen ensayos clínicos que establezcanlos riesgos o beneficios del uso combinado de la terapia electroconpulsiva(ECT) y **Vunot** (clorhidrato de sertralina).
Alcohol: A pesar que **Vunot** no potencia los efectos cognoscitivos y psicomotores del alcohol en experimentos con sujetos normales, el uso concomitante de **Vunot** y alcohol no es recomendable.

REACCIONES ADVERSAS:
Se realizaron estudios sobre 4000 pacientes adultos. Las condiciones y duración de la exposición a sertralina variaron en gran medida, e incluyeron ensayos clínicos farmacológicos, abiertos y a doble ciego, ensayos controlados y no controlados, en pacientes hospitalizados y no hospitalizados, ensayos de dosis corregida y de titulación, y ensayos de indicaciones múltiples, incluyendo depresión, DOC, pánico, DSPT y DPMD.
Reacciones adversas asociadas con esta exposición fueron registradas por investigadores clínicos usando una terminología elegida por ellos.
Consecuentemente, no es posible suministrar una estimación significativa de la proporción de individuos, que experimentaron reacciones adversas, sin antes agrupar tipos similares de reacciones adversas en un número menor de categorías estandarizadas de reacciones.
En las tablas a continuación, se utilizó un diccionario de terminología de World Health Organization para clasificar las reacciones adversas registradas. Las frecuencias presentadas, de está forma, representan la proporción de aproximadamente los 4000 adultos expuestos a múltiples dosis de sertralina que experimentaron una reacción adversa emergente del tratamiento del tipo citado en al menos una ocasión mientras recibían sertralina. Una reacción fue considerada emergente del tratamiento si tuvo lugar por primera vez o se agravó mientras se recibía la terapia siguiendo la evaluación de la línea base. Es importante enfatizar que las reacciones registradas durante la terapia no eran necesariamente causadas por ella.
El médico debe saber que las cifras que aparecen en las tablas y tabulaciones, no pueden ser utilizadas para precedir el inicio de efectos secundarios en el curso de prácticas médicas usuales donde las características de los pacientes y otros factores difieren de aquellos que prevalecieron en los ensayos clínicos. De la misma manera, las frecuencias citadas no pueden compararse con las cifras obtenidas de otras investigaciones clínicas que comprendan diferentes tratamientos, usos, e investigadores. Las cifras citadas, de todos modos, le proporcionan al médico que receta alguna base para estimar la contribución relativa de factores concernientes y no concernientes a la droga, al índice de incidencia de los efectos secundarios en la población estudiada.
Incidencia en ensayo de placebo controlado: La Tabla 1 enumera las reacciones adversas emergentes del tratamiento más comúnmente asociadas con el uso de sertralina (incidencia de al menos 5% para una de las indicaciones) para el tratamiento de depresión/otra*, DOC, pánico, DSPT y DPMD enensayos clínicos de placebo controlado. La mayoría de los pacientes en tratamiento de depresión/ otra*, DOC, pánico, DSPT recibieron dosis de 50 a 200 mg/día. Los pacientes en el estudio de DPMD con dosificación diaria recibidas durante el ciclo menstrual, fueron de 50 a 150 mg/día, y en el estudio de DPMD con la dosificación durante la fase luteal del ciclo menstrual recibieron las dosis de 50 a 100 mg/día.
La Tabla 2 enumera las reacciones adversas emergentes del tratamiento, que se manifestaron en el 2% o más de los pacientes tratados con sertralina, y con una incidencia mayor que el placebo quienes participaron en ensayos clínicos controlados comparando sertralina con placebo en el tratamiento de depresión/otra*, DOC, pánico, DSPT y DPMD. La tabla 2 suministra información combinada para el pool de los estudios que son provistos separadamente por indicación en la Tabla1.

TABLA 1
REACCIONES ADVERSAS EMERGENTES DEL TRATAMIENTO MÁS COMUNES:
INCIDENCIA EN ENSAYOS CLÍNICOS DE PLACEBO CONTROLADO:

	Porcentaje de pacientes que informaron reacciones											
	Depresión/ otra*		DOC		Pánico		DSPT [2]		DSMD Dosis diaria		DPMD Dosis fase luteal	
Cuerpo como un todo/reacción adversa	Sertralina (N=961)	Placebo (N=853)	Sertralina (N=533)	Placebo (N=373)	Sertralina (N=430)	Placebo (N=275)	Sertralina (N=374)	Placebo (N=376)	Sertralina (N=121)	Placebo (N=122)	Sertralina (N=136)	Placebo (N=127)
Desórdenes del sistema nervioso autonómico												
Falla en la eyaculación[1]	7	<1	17	2	19	1	11	1	N/A	N/A	N/A	N/A
Incremento en la transpiración	8	3	6	1	5	1	4	2	6	<1	3	0
Sequedad bucal	16	9	14	9	15	10	11	6	6	3	10	3
Desórdenes del sist. nervioso periférico y central												
Somnolencia	13	6	15	8	15	9	13	9	7	<1	2	0
Convulsiones	11	3	8	1	5	1	5	1	2	0	<1	<1
General												
Fátiga	11	8	14	10	11	6	10	5	16	7	10	<1
Dolor	1	2	3	1	3	3	4	6	6	<1	3	2
Desórdenes gastrointestinales												
Dolor abdominal	2	2	5	5	6	7	6	5	7	<1	3	3
Anorexia	3	2	11	2	7	2	8	2	3	2	5	0
Constipación	8	6	6	4	7	3	3	3	2	3	1	2
Diarrea	18	9	24	10	20	9	24	15	13	3	13	7
Dispepsia	6	3	10	4	10	8	6	6	7	2	7	3
Náuseas	26	12	30	11	29	18	21	11	23	9	13	3
Desórdenes psiquiátricos												
Agitación	6	4	6	3	6	2	5	5	2	<1	1	0
Insomnio	16	9	28	12	25	18	20	11	17	11	12	10
Disminución de la líbido	1	<1	11	2	7	1	7	2	11	2	4	2

[1] Primariamente retraso eyaculatorio. Denominador utilizado para pacientes masculinos únicamente. No se utilizaron hombres en el estudio de DPMD.
*Depresión y otros ensayos premarketing controlados.
[2] Los ensayos de la fase luteal y de la dosificación diaria de DPMD no fueron diseñados para hacer comparaciones directas entre los dos regímenes de dosificación. Por lo tanto, una comparación entre los dos regímenes de dosificación de los ensayos de DPMD de las tasas de la incidencia demostradas en la tabla 1 debe ser evitada.

TABLA 2
REACCIONES ADVERSAS EMERGENTES DEL TRATAMIENTO:
INCIDENCIA EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE PLACEBO CONTROLADO
Porcentaje de pacientes que informaron reacciones de Depresión/otra*; DOC; pánico; DSPT y DPMD combinados

Cuerpo como un todo/ reacción adversa**	Sertralina (N=2455)	Placebo (N=2126)
Desórdenes del sistema nervioso autonómo		
Falla en la eyaculación[1]	14	1
Sequedad en la boca	14	8
Aumento en la transpiración	6	2
Desórdenes del sistema nervioso central y périferico		
Somnolencia	13	7
Mareos	11	7
Dolor de cabeza	25	23
Parestesia	2	1
Convulsiones	7	1
Desórdenes de la piel y apéndices		
Rash	3	2
Desórdenes grastrointestinales		2
Dolor abdominal	4	4
Anorexia	6	2
Constipación	6	4
Diarrea	20	10
Dispepsia	8	4
Flatulencia	4	3
Náuseas	26	12
Vómitos	4	2
General		2
Fatiga	12	7
Sonrojamiento por calor	2	1
Desórdenes psiquiátricos		
Agitación	5	3
Ansiedad	4	3
Insomnio	21	11
Disminución de la líbido	6	1
Nerviosismo	5	4
Desórdenes respiratorios		
Faringitis	3	2
Sentidos especiales		
Visión anormal	3	2

[1] Primariamente retraso eyaculatorio. Denominador utilizado para pacientes masculinos únicamente.
*Depresión y otros ensayos premarketing controlados.

Asociado a discontinuación en ensayos clínicos de placebo controlado. La Tabla 3 enumera las reacciones adversas asociadas a la discontinuación del tratamiento con sertralina (incidencia al menos del doble para placebo y al menos 1% para sertralina en ensayos clínicos) en depresión / otra*, DOC, pánico, DSPT y DPMD.

TABLA 3
REACCIONESADVERSASMÁS COMUNES ASOCIADAS CON LA DISCONTINUACIÓN EN ENSAYOS CLÍNICOS DE PLACEBO CONTROLADO

Reacción Adversa	Depresión/otra* DOC, pánico, DSPT, DPMD combinado (N=2455)	Depresión/ otra* (N=861)	DOC (N=533)	Pánico (N=430)	DSPT (N=374)	DPMD Dosis diaria (N=121)	DPMD Dosis fase luteal (N=136)
Agitación	—	1%	—	2%	—	—	—
Diarrea	2%	2%	2%	1%	—	2%	—
Vértigo	1%	—	1%	—	—	—	—
Sequedad de boca	—	1%	—	—	—	—	—
Dispepsia	—	—	—	1%	—	—	—
Falla en la eyaculación[1]	1%	1%	1%	2%	—	N/A	N/A
Dolor de cabeza	1%	2%	—	—	1%	—	—
Enrojecimiento	—	—	—	—	—	—	1%
Insomnio	2%	1%	3%	2%	—	—	1%
Náuseas	3%	4%	3%	3%	2%	2%	1%
Nerviosismo	—	—	—	2%	—	2%	—
Palpitaciones	—	—	—	—	—	—	1%
Somnolencia	1%	1%	2%	2%	—	—	—
Convulsiones	—	2%	—	—	—	—	—

[1] Primariamente retraso eyaculatorio. Denominador utilizado para pacientes masculinos únicamente.
*Depresión y otros ensayos premarketing controlados.

Disfunción sexual masculina y femenina con SSRIs: Aunque los cambios en el deseo sexual, funcionamiento sexual y satisfacción sexual ocurren a menudo como manifestaciones de un desorden psiquiátrico, pueden también ser una consecuencia del tratamiento farmacológico. En particular, una cierta evidencia sugiere que los inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRIs) pueden causar tales inconvenientes en las experiencias sexuales. Las estimaciones de confianza de la incidencia y de la severidad de las malas experiencias relacionadas al deseo, funcionamiento y la satisfacción sexual son difíciles de obtener en parte porque los pacientes y los médicos pueden ser renuentes a discutirlos. Por consiguiente, las estimaciones de la incidencia de los inconvenientes en la experiencia sexual y el funcionamiento, citados, fácilmente pueden ser subestimados en su incidencia real.
La tabla 4 abajo exhibe la incidencia de los efectos secundarios sexuales informados en por lo menos el 2% de pacientes a los que se les administró sertralina en ensayos placebos controlados.

TABLA 4

TRATAMIENTO	FALLA EN LA EYACULACIÓN (Retraso primario de la eyaculación)		DISMINUCIÓN DE LA LÍBIDO	
	N (sólo hombres)	Incidencia	N (Hombres y mujeres)	Incidencia
Sertralina	913	14%	2455	6%
Placebo	773	1%	2126	1%

No hay estudios adecuados y bien controlados que examinen la disfunción sexual en el tratamiento con sertralina.
Se ha informado priapismo con todos los SSRIs.
Debido a que es difícil saber el riesgo exacto de la disfunción sexual asociado al uso de SSRIs, los médicos deben investigar rutinariamente sobre tales efectos secundarios posibles.

Otros acontecimientos adversos en los pacientes pediátricos: En aproximadamente N=250 pacientes pediátricos tratados con sertralina, el perfil total de efectos adversos fue generalmente similar a los observados en estudios de adultos, según lo demostrado en las tablas 1 y 2. Sin embargo, las siguientes reacciones adversas, no aparecieron en las tablas 1 y 2, fueron informadas con una incidencia de por lo menos el 2% y observados en un índice por lo menos dos veces la tasa de placebo en un ensayo controlado (N=187): hiperquinesia, tics, fiebre, malestar, púrpura, disminución del peso, daño en la concentración, reacciones maníacas, inestabilidad emocional, pensamiento anormal y epistaxis.

Otras reacciones observadas por el uso de sertralina: A continuación hay una lista de reacciones adversas, emergentes del tratamiento registradas durante la evaluación de sertralina en ensayos clínicos, excepto aquellos que ya fueron incluidos previamente en otras tablas u otro lugar del prospecto. En las tabulaciones que siguen, se utilizó un diccionario de terminología de World Health Organization para clasificar las reacciones adversas registradas. Las frecuencias presentadas, de esta forma, representan la proporción de aproximadamente las 4000 personas expuestas a múltiples dosis de sertralina que experimentaron una reacción adversa emergente del tratamiento tipo citado en al menos una ocasión mientras recibían sertralina. Todas las reacciones están incluídas, excepto aquellas que ya fueron incluídas previamente en otras tablas u otro lugar del prospecto, y aquellas registradas en términos tan generales como puede ser falta de información y aquellas para las cuales una relación causal con el tratamiento con sertralina parece remota. Es importante enfatizar, que a pesar que las reacciones registradas y manifestadas, durante el tratamiento con sertralina, no fueron necesariamente causados por la droga.
Las reacciones son adicionalmente categorizadas por cuerpo como un todo y enumeradas en orden de frecuencia decreciente conforme a las siguientes definiciones: reacciones adversas frecuentes son aquellas que se manifiestan en una o más ocasiones en al menos 1/100 pacientes; reacciones adversas infrecuentes son aquellas que se manifiestan en 1/100 a 1/1000 pacientes, reacciones inusuales son aquellas que se manifiestan en menos de 1/1000 pacientes. También se describen reacciones de mayor importancia clínica en la sección de PRECAUCIONES.

Desórdenes del sistema nervioso autonómico:
Frecuentes: impotencia; ***Infrecuentes:*** sonrojamiento, aumento en la salivación, sudoración fría, midriasis; ***Inusuales:*** palidez, glaucoma, priapismo, vasodilatación.

Cuerpo entero- Desórdenes generales:
Inusuales: reacción alérgica, alergia.

Cardiovascular:
Frecuentes: palpitaciones, dolor en el pecho; ***Infrecuentes:*** hipertensión, taquicardia, vértigo postural, hipotensión postural, edema periorbital, edema periférico, hipotensión, isquemia periférica, síncope, edema, edema dependientes; ***Inusuales:*** dolor precordial en el pecho, dolor subesternal en el pecho, hipertensión agravada, infarto de miocardio, desorden cerebrovascular.

Desórdenes del sistema nervioso central y periférico:
Frecuentes: hipertonía, hipoestesia; ***Infrecuentes:*** temblores, confusión, hiperquinesia, vértigo, ataxia, migraña, coordinación anormal, hiperestesia, calambres en la pierna, andar anormal, nistagmus, hipoquinesia; ***Inusuales:*** disfonía, coma, disquinesia, hipotonía, ptosis, hiporreflexia.

Desórdenes de la piel y apéndices:
Infrecuentes: prurito, acné, urticaria, alopecia, piel seca, erupción eritematosa, fotosensibilidad, erupción maculopapilar; ***Inusuales:*** erupción folicular, eczema, dermatitis, dermatitis de contacto, erupción ampulosa, hipertricosis, decoloración de la piel, erupción pustular.

Desórdenes endócrinos:
Inusuales: exoftalmos, ginecomastia.

Desórdenes gastrointestinales:
Frecuentes: incremento del apetito; ***Infrecuentes:*** disfagia, caries dentales agravadas, regurgitaciones, esofagitis, gastroenteritis; ***Inusuales:*** melena, glositis, hiperplasia, hipo, estomatitis, colitis, tenesmus, diverticulitis, incontinencia fecal, gastritis, hemorragia rectal, úlcera péptica hemorrágica, proctitis, estomatitis ulcerativa, edema de lengua, ulceración lingual.

General:
Frecuentes: dolor de espalda, astemia, malestar, aumento del apetito; ***Infrecuentes:*** fiebre, rigors, edema generalizado; Inusuales: edema facial, estomatitis aftosa.

Desórdenes auditivos y vestibulares:
Inusuales: hiperacusia, desorden laberíntico.

Hematopoyético y linfático:
Inusuales: anemia, hemorragia de la cámara ocular anterior.

Desórdenes hepáticos y del sistema biliar:
Inusuales: función hepática anormal.

Desórdenes metabólicos y nutricionales:
Infrecuentes: sed; ***Inusuales:*** hipoglucemia, reacción hipoglucémica.

Desórdenes del sistema musculoesquelético:
Frecuentes: mialgia; ***Infrecuentes:*** artralgia, distonía, artrosis, calambres musculares, debilidad muscular.

Desórdenes psiquiátricos:
Frecuentes: bostezos, disfunciones sexuales masculinas, disfunciones sexuales femeninas; ***Infrecuentes:*** depresión, amnesia, paranoia, rechinamiento de dientes, inestabilidad emocional, apatía, sueños anormales, euforia, reacción paranoica, alucinaciones, reacciones agresivas, depresión agravada, delirio; ***Inusuales:*** sindrome de abstinencia, ideas de suicidio, incremento de la líbido, sonambulismo, ilusiones.

Reproductivo:
Frecuentes: desórdenes menstruales, dismenorrea, sangrado intermenstrual, hemorragia vaginal, amenorrea, leucorrea; ***Inusuales:*** dolor en mamas, menorragia, balanopostitis, aumento de las mamas, vaginitis atrófica, mastitis femenina aguda.

Desórdenes del sistema respiratorio:
Frecuentes: rinitis; ***Infrecuentes:*** tos, disnea, infección del tracto respiratorio superior, epistaxis, broncoespasmos, sinusitis; ***Inusuales:*** hiperventilación, bradipnea, estridor, apnea, bronquitis, hemoptisis, hipoventilación, laringismo, laringitis.

Sentidos especiales:
Frecuentes: tinnitus; ***Infrecuentes:*** conjuntivitis, otitis, dolor ocular, acomodación anormal; ***Inusuales:*** xeroftalmia, diplopia, lagrimación anormal, scotoma, defectos del campo visual, fotofobia.

Desórdenes del sistema urinario:
Infrecuentes: micción frecuente, poliuria, retención urinaria, disuria, nocturia, incontinencia urinaria; ***Inusuales:*** cistitis, oliguria, pielonefritis, hematuria, dolores renales, angurria.

Pruebas de laboratorio: En el hombre, se registraron elevaciones asintomáticas en las transaminasas séricas (SGOT (o AST) y SGPT (o ALT)) infrecuentemente (aproximadamente 0,8%) en asociación con administración de sertralina. Este aumento en las enzimas hepáticas usualmente se manifestó durante la primera y novena semana de tratamiento con la droga y disminuyó rápidamente tras la discontinuación de la misma.
La terapia con sertralina estuvo asociada con pequeños incrementos medios en el total de colesterol (aproximadamente 3%) y triglicéridos (aproximadamente 5%), y una pequeña disminución media en el ácido úrico sérico (aproximadamente 7%) que aparentemente no tienen importancia clínica. El perfil de seguridad observado en el tratamiento con sertralina en pacientes con depresión, DOC, DSPT y pánico fue similar.
Otras reacciones observadas: Informes de reacciones adversas temporalmente asociadas con sertralina, que no fueron enumeradas anteriormente y pueden no tener una relación causal con la droga incluyen los siguientes: falla renal aguda, reacciones anafilactoides, angioedema, ceguera, neuritis óptica, catarata, aumento de tiempos de coagulación, bradicardia, bloqueo AV, arritmia atrial, prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular (incluyendo arritmias del tipo torsade de pointes), hipotiroidismo, agranulocitosis, anemia aplásica y pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia, síndrome similar a lupus, enfermedad del suero, hiperglucemia, galactorrea, hiperprolactinemia, episodios similares a síndrome neuroléptico maligno, síntomas extrapiramidales, crisis oculógira, síndromes serotonínicos, psicosis, hipertensión pulmonar, reacciones severas de la piel que potencialmente pueden ser fatales, por ejemplo el síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis, fotosensibilidad y otros desórdenes cutáneos severos, informes inusuales de pancreatitis, y episodios hepáticos (que en la mayoría de los casos era reversible con la discontinuación de sertralina) que pueden ocurrir en unos o más pacientes, incluyen: elevación de enzimas, aumento de bilirrubina, hepatomegalia, hepatitis, ictericia, dolor abdominal, vómitos, falla hepática y muerte.

ABUSO Y DEPENDENCIA FÍSICA:
Sustancia controlada: La sertralina no es una sustancia controlada.
Dependencia física y psicológica: En un estudio a doble ciego, placebo-controlados, randomizados comparativo del riesgo de abuso en humanos de sertralina, alprazolam, y una d-anfetamina. La sertralina no produjo los efectos subjetivos positivos indicativos de potencial de abuso, tales como euforia o afición, los que fueron observados con las otras dos drogas. La experiencia clínica con sertralina no reveló ninguna tendencia de síndrome de abstinencia o algún comportamiento de dependencia a la droga. En estudios en animales la sertralina no mostró efectos estimulantes o similares a barbitúrico (sedante). Como cualquier droga activadora del SNC, los médicos deben evaluar cuidadosamente la historia de los pacientes en cuanto a abuso de drogas y seguir a dichos pacientes de cerca, buscando en ellos cualquier signo de mal uso o abuso de sertralina (p.e. desarrollo de tolerancia, aumento de la dosis, comportamiento droga- dependiente).

SOBREDOSIS:
Experiencia con humanos:
De 1.027 casos de sobredosis informados con el uso de clorhidrato de sertralina en todo el mundo, solo o asociado con otras drogas, se informaron 72 muertes. Entre 634 casos de sobredosis en las cuales el clorhidrato de sertralina fue la única droga administrada, 8 fueron fatales, 75 se recuperaron totalmente y 27 experimentaron secuelas tales como alopecia, líbido disminuida, diarrea, desorden de la eyaculación, fatiga, insomnio, somnolencia y síndrome de serotonina. Los 524 casos restantes tuvieron un resultado desconocido. Los signos y síntomas más comunes asociados a la sobredosificación no fatal del clorhidrato de sertralina fueron somnolencia, vómitos, taquicardia, náuseas, vértigos, agitación y temblor. La mayor ingestión conocida fue de 13,5 gramos en un paciente que tomó el clorhidrato de sertralina solamente y que se recuperó posteriormente. Sin embargo, otro paciente que tomó 2,5 gramos de clorhidrato de sertralina experimentó un resultado fatal. Otros acontecimientos adversos importantes informados con la sobredosis del clorhidrato de sertralina (droga sola o múltiples) incluyeron bradicardia, bloqueo de rama, coma, convulsiones, delirium, alucinaciones, hipertensión, hipotensión, reacción maníaca, pancreatitis, prolongación del intervalo QT, el síndrome de serotonina, estupor y síncope.
Manejo de sobredosis:
El manejo deberá consistir en medidas generales similares a las empleadas en el manejo de sobredosis de cualquier antidepresivo. Establecer y mantener una entrada de aire, garantizar oxigenación y ventilación adecuada. Monitoreo del ritmo cardíaco y de los signos vitales. Se recomiendan medidas generales de soporte y sintomáticas. No se recomienda la émesis. Puede estar indicado, si se lleva a cabo, rápidamente luego de la ingestión o en pacientes sintomáticos, lavado gástrico con un tubo largo de luz grande, si es necesario, con una protección de vía de aire. Puede administrarse carbón activado. Debido al gran volumen de distribución de sertralina, la diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión, y transfusión probablemente no sean beneficiosos. No existen antídotos especiales para sertralina. Al manejar una sobredosis, se deberá considerar la posibilidad de que múltiples drogas estén implicadas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutierréz: (011) 4962-6666/ 4962-2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
Hospital de Niños de La Plata: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:
Mantener a temperatura ambiente entre 15° y 30° C, al abrigo de la luz y la humedad.

PRESENTACIONES:
Envases conteniendo 30, 60, 500 y 1000 comprimidos, las últimas dos presentaciones para uso Hospitalario.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 51.420

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

DIRECCIÓN TÉCNICA:
M. Cristina Zuso - Farmacéutica.

Medipharma S.A.
Av. 143 N° 1435 (B.1910.BHU)
La Plata - Buenos Aires - Argentina
Tel.: (0221) 450-2748/450-7267
www.medipharma.com.ar

MEDIPHARMA

Ultima revisión: 07/2022

MEDIPHARMA

VUNOT®
SERTRALINA
Comprimidos 25 mg - 50 mg - 100 mg

Industria Argentina — **Venta bajo receta archivada**
Psicotrópico Lista IV

Fórmula

Vunot® 25 mg

Cada comprimido contiene:

Sertralina base (en la forma clorhidrato)	25,00 mg
Croscarmellosa	0,90 mg
Estearato de magnesio	1,35 mg
Cellactosa c.s.p.	90,00 mg

Vunot® 50 mg

Cada comprimido contiene:

Sertralina base (en la forma clorhidrato)	50,00 mg
Croscarmellosa	1,80 mg
Estearato de magnesio	2,70 mg
Cellactosa c.s.p.	180,00 mg

Vunot® 100 mg

Cada comprimido contiene:

Sertralina base (en la forma clorhidrato)	100,00 mg
Croscarmellosa	3,60 mg
Estearato de magnesio	5,40 mg
Cellactosa c.s.p.	360,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Antidepresivo.

INDICACIONES:
Vunot (clorhidrato de sertralina) es un inhibidor selectivo de reabsorción de serotonina (SSRI) de administración oral. No está químicamente relacionado con otros SSRIs, tricíclicos, tetracíclicos, u otros agentes antidepresivos conocidos.
Desórdenes depresivos mayores:
Vunot está indicado para el tratamiento de la depresión.
La eficacia de **Vunot** en el tratamiento de los principales episodios depresivos fue establecida en ensayos controlados de 6 a 8 semanas en pacientes no hospitalizados cuyos diagnósticos correspondían estrechamente a la categoría DSM-III (de principales desórdenes depresivos) (ver Ensayos Clínicos - FARMACOLOGÍA CLÍNICA).
Un episodio depresivo mayor implica un prominente y relativamente persistente estado depresivo o disfórico que usualmente interfiere con el funcionamiento diario (casi todos los días durante por lo menos dos semanas); debe incluir al menos 4 de los siguientes 8 síntomas: cambio del apetito, cambio en el sueño, retardo o agitación psicomotora, pérdida de interés en actividades habituales o disminución de la líbido, fatiga en aumento, sentimientos de culpa o falta de valor, disminución en la agilidad mental o falta de concentración, e ideas o intento de suicidio.
La acción antidepresiva de sertralina en pacientes depresivos hospitalizados no ha sido adecuadamente estudiada.
La eficacia de sertralina en mantener una respuesta antidepresiva por más de 44 semanas siguiendo un tratamiento agudo durante 8 semanas (52 semanas en total) fue demostrada mediante un ensayo de placebo controlado. La utilidad de la droga en pacientes que reciben Vunot por amplios períodos debe ser reevaluada periódicamente (ver Ensayos Clínicos - FARMACOLOGÍA CLÍNICA).
Desorden obsesivo-compulsivo (DOC):
Vunot está indicado en el tratamiento de obsesiones y compulsiones en pacientes con desorden obsesivo-compulsivo (DOC), como se define en DSM-III-R; por ejemplo, las obsesiones o compulsiones causan marcada angustia, consumen mucho tiempo, o interfieren significativamente con el funcionamiento social u ocupacional.
La eficacia de sertralina, fue establecida en ensayos de 12 semanas, con pacientes obsesivos-compulsivos no hospitalizados que tenían diagnósticos de desórdenes obsesivo-compulsivo como se define según los criterios de DSM-III o DSM-III-R (ver Ensayos Clínicos - FARMACOLOGÍA CLÍNICA).
El desorden obsesivo-compulsivo está caracterizado por ideas, pensamientos, impulsos o imágenes (obsesiones) recurrentes y persistentes, que son ego-distónicas y/o repetitivas, voluntarias y conductas intencionales (compulsiones) que son reconocidas por el paciente como excesivas e irracionales.
La efectividad del uso de sertralina a largo plazo para DOC, por ejemplo, por más de 12 semanas, no ha sido sistemáticamente evaluada en ensayos de placebo controlado. Consecuentemente, el médico que elija utilizar Vunot por períodos largos debe periódicamente reevaluar la utilidad a largo plazo de la droga para el paciente individual (ver POSOLOGÍA).
Desórdenes de pánico:
Vunot está indicado para el tratamiento de pánico, con o sin agarofobia, como se define en DSM-IV. El pánico está caracterizado por la aparición de ataques de pánico inesperados y temor por la posible reaparición de los mismos, preocupación por las implicaciones o consecuencias de los ataques, y/o cambio significativo en la conducta relacionada con los ataques.
La eficacia de sertralina, fue establecida en tres ensayos de 10 a 12 semanas, en pacientes que sufren de pánico, cuyos diagnósticos correspondían con la categoría DSM-III-R de pánico (ver Ensayos Clínicos - FARMACOLOGÍA CLÍNICA).
El pánico (DSM-IV) está caracterizado por recurrentes e inesperados ataques de pánico, por ejemplo, un período discontinuo de intenso temor o incomodidad en el cual cuatro (o más) de los siguientes síntomas se desarrollan abruptamente y alcanzan un pico en 10 minutos: (1) palpitaciones, o ritmo cardíaco alto ; (2) sudación; (3) temblores; (4) sensación de falta de aire o asfixia; (5) sensación de ahogo; (6) dolores en el pecho o incomodidad; (7) náuseas o dolor abdominal; (8) mareos, inestabilidad, o desmayos; (9) pérdida de la realidad o despersonalización (estar desconectado de uno mismo); (10) temor de perder el control; (11) miedo a morir; (12) parestesia; (13) escalofríos o calores.
La efectividad de sertralina para uso extensivo (más de 12 semanas), no ha sido sistemáticamente evaluada en ensayos controlados. Consecuentemente, el médico que elija utilizar **Vunot** por períodos largos debe periódicamente reevaluar la utilidad a largo plazo de la droga para el paciente individual (ver POSOLOGÍA).
Estrés postraumático:
Vunot está indicado para el tratamiento de estrés postraumático.
Se estableció la eficacia de la sertralina en el tratamiento de estrés postraumático (DSP1) en dos ensayos de 12 semanas frente a placebo en pacientes externos cuyo diagnóstico cumplía los criterios para DSPT de la DSM-III-R (Ver en Farmacología clínica- Ensayos clínicos).
DSPT, tal como lo define DSM- III-R/IV, requiere una exposición a un hecho traumático que involucre muerte o peligro de muerte o daño serio, o amenaza a la integridad física propia o de otras personas, y una respuesta que involucre un temor intenso, desamparo o terror. Los síntomas que ocurren como resultado de exposición a un evento traumático incluyen reexperiencia del evento en forma de recuerdos, sueños y retrocesos, y una intensa fatiga o reactividad psicológica en la exposición a dicho evento; evitar situaciones evocadoras del acontecimiento, inhabilidad de recordar los detalles del acontecimiento, y/o entumecimiento traumático de la sensibilidad general manifestando como interés disminuido en actividades significativas, pérdidas de afecto de otros, rango restricto de afecto o el sentido de reducción de perspectiva futura; y síntomas de despertar autonómico incluyendo hipervigilancia, disturbio del sueño, deterioro de la concentración, e irritabilidad o arrebatos de cólera.
Una diagnosis de DSPT requiere que los síntomas estén presentes por lo menos durante un mes y que provoquen señales clínicas significativas o debilitación en lo social, ocupacional, u otras áreas importantes del funcionamiento.
Se demostró la eficacia de sertralina en mantener una respuesta en pacientes con DSPT por hasta 28 semanas luego de 24 semanas del tratamiento, en un ensayo frente a placebo. Sin embargo, el médico que opte utilizar **Vunot** por períodos prolongados debe periódicamente reevaluar la utilidad a largo plazo de la droga para cada paciente (véase DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).
Desorden premenstrual disfórico (DPMD):
Vunot está indicado para el tratamiento del desorden disfórico premenstrual (DPMD).
La eficacia de sertralina en el tratamiento de DPMD fue establecida en dos ensayos frente a placebo en pacientes no internados femeninos tratados para 3 ciclos menstruales que cumplían con los criterios para la categoría de DPMD de DSM-III-R/IV (véase ensayos clínicos bajo FARMACOLOGÍA CLÍNICA).
Las características esenciales de DPMD incluyen depresión del humor, ansiedad o la tensión, la labilidad afectiva, y cólera persistente o irritabilidad. Otras características incluyen interés disminuido en las actividades, dificultad en la concentración, carencia de energía, cambio en el apetito o el sueño, sensación de irritabilidad. Los síntomas físicos asociados a DPMD incluyen sensiblidad en las mamas, dolor de cabeza, dolor de articulaciones y músculos, hinchazón, y aumento de peso. Estos síntomas ocurren regularmente durante la fase luteal y remiten luego de algunos días que siguen el inicio del período menstrual; el disturbio interfiere en forma marcada con el trabajo o la escuela o con actividades y relaciones sociales generalmente con otras personas. En la realización de la diagnosis, se deberá tener precaución para eliminar

asociada con varios efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares por otras drogas psicotrópicas. Se halló que la administración crónica de sertralina en animales disminuye la regulación de los receptores de norepinefrina del cerebro, como se ha observado con otras drogas eficaces en el tratamiento del desorden depresivo importante. La sertralina no inhibe la monoamino oxidasa.

FARMACOCINÉTICA:

Biodisponibilidad sistémica: En humanos, siguiendo un tratamiento vía oral de una dosis diaria sobre el rango de 50 a 200 mg por 14 días, los picos medios en la concentración (C_{max}) de sertralina en plasma, se manifestaron entre las 4,5 y 8,4 horas después de la ingesta. El promedio de vida media de eliminación terminal de sertralina en plasma es de aproximadamente 26 horas. Basándose en este parámetro farmacocinético, se deberían alcanzar niveles constantes de sertralina en plasma después de aproximadamente una semana de tratamiento con una dosis diaria. Se demostraron farmacocinéticas lineales proporcionales a la dosis, en un estudio de dosis única en el cual la C_{max} y el área bajo la curva tiempo-concentración en plasma (AUC) de sertralina eran proporcionales a la dosis sobre el rango de 50 a 200 mg. Consistentemente con la vida media de eliminación terminal, existe aproximadamente una acumulación del doble, comparada con una dosis única, de sertralina con dosis repetidas sobre un rango de dosis de 50 a 200 mg. La biodisponibilidad de la dosis única de comprimidos de sertralina es aproximadamente igual a un equivalente de dosis en solución.

En un estudio relativo de biodisponibilidad que comparaba la farmacocinética de 100 mg de sertralina en solución oral con la misma dosis en comprimidos, en 16 adultos sanos, la relación entre la solución y la tableta de cociente medio geométrico AUC y los valores de Cmax era 114,8% y 120,6%, respectivamente, los intervalos de confianza del 90% (CI) estaban dentro de la gama de 80-125% a excepción del límite superior del CI del 90% para Cmax que era 126,5%.

Los efectos de comida en biodisponibilidad de sertralina administrada en forma de comprimidos o concentrado oral, fueron estudiados en sujetos a los cuales se les administró una única dosis con y sin comida. Para los comprimidos el AUC creció ligeramente cuando la droga fue administrada con comida, pero la C_{max} fue un 25% más alta, mientras el tiempo requerido para alcanzar el pico en la concentración de sertralina en plasma decreció de 8 horas post-dosis a 5,5 horas. Para el concentrado oral, la T_{max} se prolongó levemente a partir de 5,9 horas a 7,0 horas con el alimento.

Metabolismo: La sertralina sufre un metabolismo extensivo de primer paso. El principal camino inicial de metabolismo para la sertralina es N-demetilación. La N-desmetilsertralina tiene una vida media de eliminación en plasma de 62 a 104 horas. Tanto las pruebas bioquímicas *in vitro* como farmacológicas *in vivo*, han demostrado que la N-desmetilsertralina es sustancialmente menos activa que la sertralina. Ambas, la sertralina y la N-desmetilsertralina, sufren desaminación oxidativa y subsecuentemente, reducción, hidroxilación, y conjugación glucurónica. En un estudio de sertralina radiomarcada involucrando dos hombres sanos, la sertralina representó menos del 5% de la radioactividad del plasma. Alrededor de 40-45% de la radioactividad administrada fue recuperada en orina en 9 días. No se detectó sertralina no metabolizada en orina. Por el mismo período, aproximadamente 40-45% de la radioactividad administrada fue encontrada en heces, incluyendo un 12-14% de sertralina no metabolizada.

La desmetilsertralina exhibe en relación con el tiempo, un incremento dependiente de la dosis en AUC (0-24 horas), C_{max} y C_{min}, con un crecimiento de aproximadamente 5-9 veces en estos parámetros farmacocinéticos entre el día 1 y 14.

Unión a proteínas: Estudios de aglutinación de proteínas in vitro llevados a cabo con ^{3}H-sertralina radiomarcada, muestran que la sertralina es altamente aglutinada con proteínas séricas (98%) en un rango de 20 a 500 ng/ml. De todos modos, a concentraciones mayores a 300 y 299 ng/ml, respectivamente, la sertralina y la N-desmetilsertralina no alteran la aglutinación de proteínas plasmáticas de otras dos drogas altamente aglutinantes de proteínas, tales como warfarina y propranolol (ver PRECAUCIONES).

Farmacocinética pediátrica: La farmacocinética de sertralina fue evaluada en un grupo de 61 pacientes pediátricos (29 entre 6-12 años, 32 entre 13-17 años) con una diagnosis según DSM-III-R de desorden depresivo importante o desorden obsesivo-compulsivo. Los pacientes incluyeron tanto varones (N=28) como mujeres (N=33). Durante 42 días de dosificación crónica de sertralina, la misma fue titulada hasta 200 mg/día y mantenida en esa dosis por un mínimo de 11 días. En el día final de sertralina 200 mg/día, el grupo de 6-12 años exhibió una concentración de sertralina media AUC (0-24 hora) de 3107 ng/h/ml, un C_{max} medio de 165 ng/ml, y una vida media de 26,2 horas. El grupo de 13-17 años exhibió una concentración de sertralina media AUC (0-24) de 2296 ng/h/ml, el C_{max} medio de 123 ng/ml, y un período de vida media de 27,8 horas. Los niveles más altos en el plasma en el grupo de 6-12 años fueron en gran parte atribuible a los pacientes con pesos corporales más bajos. No se observó ninguna diferencia asociada a género. Para comparación se estudiaron, un grupo de 22 adultos por separado entre 18 a 45 años de edad (11 varones, 11 mujeres) que recibieron durante 30 días sertralina a una dosis de 200 mg/día y exhibieron una concentración media de sertralina AUC(0-24 hora) de 2570 ng/h/ml. C_{max} medio de 142 ng/ml, y un período de vida media de 27,2 horas. Con respecto a los adultos, los grupos de 6-12 años y de 13-17 años demostraron un AUC más bajo de alrededor de un 22% (0-24 hora) y los valores de C max cuando la concentración del plasma fue ajustada según peso. Estos datos sugieren que los pacientes pediátricos metabolizan sertralina con eficacia levemente mayor que adultos. Sin embargo, dosis más bajas pueden ser recomendable para los pacientes pediátricos dados sus pesos corporales más bajos, especialmente en pacientes muy jóvenes, para evitar niveles excesivos en el plasma (véase DOSIFICACIÓN y ADMINISTRACIÓN).

Edad: El clearance de sertralina en plasma en un grupo de 16 gerontes (8 hombres y 8 mujeres) tratados por 14 días con una dosis de 100 mg/día, fue aproximadamente un 40% menor que el de un grupo similar de jóvenes (25 a 32 años). Un estado constante, por esto, debería ser alcanzado después de 2 a 3 semanas en pacientes más viejos. El mismo estudio mostró una disminución en el clearance de desmetilsertralina en hombres viejos, no en mujeres.

Enfermedades hepáticas: Como puede predecirse de su principal sitio de metabolismo, el deterioro hepático puede afectar la eliminación de sertralina. En pacientes con daño hepático moderado (N=10, 8 pacientes con recuento de Child-Pugh de 5-6 y 2 pacientes con recuento de Child-Pugh de 7-8) que recibieron 50 mg de sertralina durante 21 días, se redujo el clearance de sertralina, resultando aproximadamente tres veces la mayor exposición comparada a los voluntarios de edad comparable sin daño hepático (N=10). La exposición a desmetilsertralina, fue aproximadamente 2 veces mayor comparada a los voluntarios de edad comparable sin daño hepático. No se observaron diferencias significativas en la unión a proteínas del plasma observado entre los dos grupos. No se han estudiado los efectos de sertralina en pacientes con daño hepático moderado o severo. Si la sertralina es administrada a pacientes con enfermedades hepáticas, debería ser utilizada una dosis menor o menos frecuente (ver PRECAUCIONES y POSOLOGÍA).

Enfermedades renales: Un gran porcentaje de sertralina se metaboliza, siendo la excreción urinaria de la droga sin metabolizar una ruta menor de eliminación. Se estudió en voluntarios con daños renal suave a moderado (CLcr=30-60 ml/min), moderado a severo (CLcr=10-29 ml/min) o severo (recibiendo hemodiálisis) (N=10 cada grupo), la farmacocinética y la unión a proteínas de sertralina, administrando 200 mg/día durante 21 días. Se observó que las mismas no tenían diferencias con los estudios realizados en voluntarios de edad comparable (N=12) sin daño renal. Por lo tanto múltiples dosis farmacocinéticas, no se ven afectadas por daño renal (véase PRECAUCIONES).

Ensayos clínicos:

Depresión: La eficacia de la sertralina como tratamiento para la depresión, fue establecida en dos estudios controlados por placebos en adultos no hospitalizados estableciendo el criterio de DSM-III como mayor depresión. El ensayo 1 se trata de un estudio de 8 semanas con dosis flexibles de sertralina en un rango de 50 a 200 mg/día; la dosis media para integradores fue de 145 mg/día. El ensayo 2 es un estudio de 6 semanas con una dosis corregida, incluyendo dosis de sertralina de 50, 100 y 200 mg/día. En conjunto, estos estudios demostraron que la sertralina es mejor que el placebo en la Escala de Evaluación de Depresión de Hamilton y en la escala de Impresión Global Clínica de Severidad y Mejoramiento. El ensayo 2 no fue fácilmente interpretable con respecto a una relación de respuesta a la dosis y efectividad.

El ensayo 3 comprendió pacientes deprimidos no hospitalizados, que respondieron hacia el final de la fase de 8 semanas de tratamiento inicial abierto de sertralina de 50-200 mg/día. Estos pacientes (N=295) fueron aleatoriamente elegidos para la continuación del tratamiento a doble ciego por 44 semanas de sertralina 50-200 mg/día o placebo. Se observó un índice de recaída estadísticamente significativamente menor en pacientes tratados con sertralina, en comparación con aquellos a los que se les suministró placebo. La dosis media para integradores fue de 70 mg/día.

Análisis por efectos del género no sugieren sensibilidad alguna con relación al sexo.

Desorden obsesivo-compulsivo (DOC): La efectividad de la sertralina en el tratamiento de DOC, fue demostrada en tres estudios multicentros de placebo controlado en adultos no hospitalizados (Ensayos 1-3). Los pacientes de todos los ensayos padecían de moderado a severo DOC (DSM-III-R o DSM-III-R), con clasificación media en la escala obsesivo-compulsivo de Yale Brown (YBOCS), siendo la clasificación total de 23 a 25.

El ensayo 1 se trata de un estudio de 8 semanas con una dosis flexible de sertralina en una rango de 50 a 200 mg/día; la dosis promedio para integradores fue 186 mg/día. Aquellos pacientes que recibieron sertralina experimentaron una reducción promedio de aproximadamente 4 puntos en la escala YBOCS que fue significativamente mayor que la reducción media de 2 puntos en los pacientes tratados con placebo.

El ensayo 2 fue un estudio de 12 semanas con dosis corregidas, incluyendo dosis de sertralina 50,100 y 200 mg/día. Aquellos pacientes que recibieron dosis de sertralina de 20 y 200 mg/día, experimentaron reducciones medias de aproximadamente 6 puntos en la escala YBOCS que fueron significativamente mayores que los aproximadamente 3 puntos de reducción en pacientes tratados con placebo.

El ensayo 3 es un estudio de 12 semanas con una dosis flexible de sertralina en un rango de 50 a 200 mg/día; la dosis media para integradores fue de 185 mg/día. Aquellos pacientes que recibieron sertralina experimentaron una reducción promedio aproximadamente 7 puntos en la escala YBOCS que fue significativamente mayor que la reducción media de 4 puntos en los pacientes tratados con placebo.

Análisis de efectos de edad y género no sugieren ninguna sensibilidad sustancial según la edad o el sexo.

La eficacia de la sertralina para el tratamiento de DOC también fue demostrada en un estudio multicéntrico paralelo durante12 semanas con placebo, en una población pediátrica de pacientes no internados (niños y adolescentes, con edades entre 6-17 años). El estudio se inició con dosis de 25 mg/día (niños entre 6-12 años) o 50 mg/día (adolescentes entre 13-17 años), y después las dosis fueron tituladas para lograr en las cuatro semanas próximas una dosis máxima de 200 mg/día, según lo tolerado. La dosis media fue de 178 mg/día. La dosificación era una vez al día en la mañana o la tarde. Los pacientes en este estudio tenían moderado a severo DOC (DSM-III-R) con un rango medio de línea de base en el recuento Yale-Brown de la escala de Niños obsesivo compulsivo (CYBOCS) de 22. Los pacientes que recibían sertralina experimentaron una reducción media aproximadamente de 7 puntos en el recuento de CYBOCS que era perceptiblemente mayor que la reducción de 3 puntos para los pacientes de placebo. Los análisis para los efectos de la edad y del género sobre el resultado, no sugirieron ninguna sensibilidad diferenciada en base de edad o de sexo.

Desórdenes de pánico: La efectividad de sertralina en el tratamiento del pánico, fue demostrada en tres estudios a doble ciego de placebo controlado (Ensayos 1-3) de pacientes adultos no hospitalizados quienes tenían un diagnóstico primario de pánico (DSM-III-R), con o sin agarofobia. Los ensayos 1 y 2 se trataron de estudios de 10 semanas con dosis flexibles. Se comenzó con 25 mg/día de sertralina durante la primera semana, y luego los pacientes fueron tratados con dosis dentro de un rango de 50-200 mg/día según la respuesta clínica y la tolerancia. Las dosis medias de sertralina para integradores en 10 semanas fueron de 131 mg/día y de 144 mg/día, respectivamente, en los ensayos 1 y 2. En estos ensayos, la sertralina demostró ser significativamente más efectiva que el placebo en el cambio, desde la línea de base, en la frecuencia de ataques de pánico y en la puntuación Gravedad de Impresión Global Clínica de Enfermedad y Mejoramiento Global. La diferencia entre sertralina y placebo en cuanto a la reducción, desde la línea de base en el número total de ataques de pánico, fue de aproximadamente 2 ataques por semana en ambos ensayos.

El ensayo 3 fue un estudio de 12 semanas con dosis controlada, incluyendo dosis de sertralina de 5, 100 y 200 mg/día. Aquellos pacientes que recibieron sertralina experimentaron una reducción en la frecuencia de ataques de pánico significativamente mayor que los que recibieron placebo. El ensayo 3 no es fácilmente interpretable con respecto a la relación entre la respuesta de la dosis y efectividad.

Análisis de subgrupos no indicaron que existiera diferencia alguna en los resultados de los tratamientos en función a la edad, raza o género.

Estrés postraumático (DSPT): Para establecer la efectividad de sertralina en el tratamiento de DSPT, se realizaron dos estudios multicéntricos placebo-controlados (estudios 1-2) en pacientes no internados adultos que cumplían los criterios de DSM-III-R para DSPT. La duración media DSPT para estos pacientes era 12 años (estudios 1 y 2 combinados) y el 44% de los pacientes (169 de los 385 pacientes tratados) tenían desorden depresivo secundario.

Los estudios 1 y 2 fueron estudios de dosis flexibles de 12 semanas de duración, la dosis inicial fue de 25 mg/día para la primera semana, y luego se dosificaron a los pacientes en el rango de 50-200 mg/día en base a la respuesta y a la tolerancia clínica. La dosis media final de sertralina fue en promedio de 146 mg/día y 151 mg/día, respectivamente para los estudios 1 y 2. El resultado del estudio fue determinado por la parte Clinician-Administerd PTSD Scale Parte 2 (CAPS) que es un instrumento multi-items que mide tres grupos de síntomas de diagnóstico de DSPTD de reexperiencia/intrusión, de conmoción/entumecimiento, y de hiperdespertar así como el impacto paciente-clasificado de la escala del acontecimiento (IES) que mide síntomas de la intrusión y de la conmoción. Se demostró que la sertralina es considerablemente más eficaz que el placebo en los valores desde el inicio al punto final en CAPS, IES y los valores de “Impresión Global Clínica (CGI)”, “Severidad de la enfermedad” y “Mejora global”. En dos ensayos placebo-controlados adicionales de DSPT, la diferencia en respuesta al tratamiento entre los pacientes que recibían sertralina y los pacientes que recibían placebo no era estadísticamente significativa. Uno de estos estudios adicionales fue conducido en los pacientes similares a esos reclutados para los estudios 1 y 2, mientras que el segundo estudio adicional fue llevado a cabo predominantemente en hombres adultos. Debido a que DSPT es un desorden más común en mujeres que en hombres, la mayoría (el 76%) de pacientes en estos ensayos eran las mujeres (152 y 139 mujeres en sertralina y placebo contra 39 y 55 hombres en sertralina y placebo; estudios 1 y 2 combinados). Análisis exploratorios realizados a posteriori revelaron una diferencia significativa entre sertralina y el placebo en CAPS, IES y CGI en mujeres, sin importar la diagnosis inicial del desorden depresivo importante, pero esencialmente no afectan en el número relativamente más pequeño de hombres en estos estudios. Hasta el momento se desconoce la significación clínica de esta interacción evidente del género. Existe escasa información para determinar el efecto de la raza o de la edad en los resultados. En un estudio a largo plazo, se seleccionaron al azar a los pacientes que resolvían los criterios de DSM-III-R para DSPT y que habían tenido respuesta durante un ensayo abierto de 24 semanas con la administración de sertralina en una dosis de 50-200 mg/día (n=96) continuando la administración de sertralina o la substitución del placebo por hasta 28 semanas de la observación de la recaída. La respuesta durante la fase abierta fue definida como CGI-I de 1 (muy mejorado) o 2 (mejorado), y una disminución de la cuenta CAPS-2 > 30% comparada con el inicio. La recaída durante la fase de doble ciego se definió según el cumplimiento de las siguientes condiciones en dos visitas consecutivas: (1) CGI-I>3; (2) el score de CAPS-2 aumentada >30% y en >15 puntos con relación al inicio; y (3) empeoramiento de la condición del paciente de acuerdo al juicio del investigador. Pacientes que recibieron continuamente tratamiento con sertralina experimentaron valores perceptiblemente menores de la recaída durante las 28 semanas subsecuentes comparadas a los pacientes que recibían placebo. Este patrón fue observado tanto en hombres como en mujeres.

Desorden Premenstrual Disfórico (DPMD): La eficacia de sertralina para el tratamiento de DPMD, fue establecida en dos ensayos a doble ciego, grupo paralelo, placebo-dosis flexible controlada (estudios 1 y 2) conducido sobre 3 ciclos menstruales. Los pacientes en el estudio I utilizaron una dosis durante todo el estudio, mientras que los pacientes del estudio 2 utilizaron la dosificación durante la fase luteal, 2 semanas antes del inicio de la menstruación. La duración media de los síntomas de DPMD para estas pacientes fue aproximadamente 10,5 años en ambos estudios. Se excluyeron a las pacientes que utilizaban anticonceptivos orales; por lo tanto, la eficacia de sertralina conjuntamente con los anticonceptivos orales para el tratamiento de DPMD es desconocida.

La eficacia fue determinada con el “ Record diario de severidad los problemas” (DRSP), un instrumento para la evaluación de pacientes que refleja los criterios de diagnóstico para DPMD según lo identificado en el DSM-IV, y que incluye tasas para humor, síntomas físicos, y otros síntomas. Otras tasas de la eficacia incluyeron “La escala de grado de la depresión de Hamilton” (HAMD-17), y “La impresión clínica global de la severidad de la enfermedad” (CGI-S) y “Mejoría” (CGI-I).

En el estudio 1, implicando n=251 pacientes seleccionadas al azar, el tratamiento con sertralina se comenzó con 50 mg/día administrados diariamente a través del ciclo menstrual. En ciclos subsecuentes, se dosificó a las pacientes en un rango de 50-150 mg/día en base a la respuesta clínica y la tolerancia. La dosis media fue de 102 mg/día. La sertralina administrada diariamente a través del ciclo menstrual fue significativamente más efectiva que el placebo en los scores de cambio desde el inicio al punto final de DRSP, HAMD-17, y CGI-S, así como en CGI-I.

En el estudio 2, implicando n=281 pacientes seleccionadas al azar, el tratamiento con sertralina se comenzó con 50 mg/día en la última fase luteal (últimas 2 semanas) de cada ciclo menstrual y discontinuados al comenzar la menstruación. En ciclos subsecuentes, dosificaron a las pacientes en un rango de 50-100 mg/día en la fase luteal de cada ciclo, en base a la respuesta y a la tolerancia clínicas. Las pacientes que fueron tituladas a 100 mg/día recibieron 50 mg/día para los primeros 3 días del ciclo, y luego a 100 mg/día para el resto del ciclo. La dosis media de sertralina fue de 74 mg/día. La sertralina administrada en la última fase luteal del ciclo menstrual fue considerablemente más eficaz que el placebo en los scores de cambio desde el inicio al punto final de DRSP, HAMD-17, y CGI-S, así como CGI-I.

Existe insuficiente información para determinar el efecto de la raza o la edad en los resultados de estos estudios.

POSOLOGÍA:

Tratamiento inicial:

Adultos:

Depresión y desorden obsesivo-compulsivo: El tratamiento con **Vunot** debe ser administrado a una dosis de 50 mg una vez por día.

Desórdenes de pánico y estrés traumático: El tratamiento con **Vunot** debe ser iniciado con una dosis de 25 mg una vez por día.

Después de una semana, la dosis debe ser incrementada a 50 mg una vez por día. Mientras no se ha establecido una relación entre la dosis y el efecto para depresión, DOC, o pánico, a los pacientes en los ensayos clínicos se les suministró una dosis de 50-200 mg diarios demostrando la efectividad de **Vunot** para estas indicaciones.

Consecuentemente, se recomienda una dosis de 50 mg administrada una vez por día como dosis inicial. A los pacientes que no respondan a 50 mg/día, se les puede aumentar la dosis a un máximo de 200 mg/día. Dado que la vida media de eliminación de **Vunot** es de 24 horas, los cambios de dosis no deben realizarse en intervalos menores a 1 semana.

Desorden disfórico premenstrual: El tratamiento con **Vunot** se debe iniciar con una dosis de 50 mg/día, diarios a través del ciclo menstrual o limitar a la fase luteal del ciclo menstrual, dependiendo de la opinión del médico. Debido a que no se ha establecido para DPMD una relación entre la dosis y el efecto, se deberá dosificar a las pacientes en el rango de 50-150 mg/día con aumentos de las dosis en el inicio de cada nuevo ciclo menstrual (véase ensayos clínicos bajo FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Puede beneficiar a las pacientes que no responden a una dosis de 50 mg/día, aumentos de la dosis (incrementos de 50mg/ciclo menstrual) hasta 150 mg/día, cuando la dosificación se realice durante todo el ciclo menstrual, o 100 mg/día cuando dosifican durante la fase luteal del ciclo menstrual. Si una dosis de 100 mg/día se ha establecido con dosificación de la fase luteal, se debe utilizar al principio de cada período de dosificación de la fase luteal un paso de titulación de 50 mg/día por tres días.

Vunot debe ser administrado una vez diariamente, tanto en la mañana como a la noche.

Niños y adolescentes:

Desorden obsesivo-compulsivo (DOC): El tratamiento con **Vunot** se debe iniciar con una única dosis diaria de 25 mg en niños (6-12 años) y con una dosis diaria de 50 mg en los adolescentes (13-17 años). Si bien no se ha establecido para DOC una relación entre la dosis y el efecto, ensayos clínicos demostraron la eficacia de la sertralina en pacientes pediátricos (6-17 años) con DOC cuando se la administraba en un rango entre 25-200 mg/día. Se puede incrementar la dosis hasta un máximo de 200 mg/día a los pacientes que no respondan a una dosis inicial de 25 o 50 mg/día. Se deberá tener en cuenta para los niños con DOC, sus pesos corporales que son generalmente más bajos comparados a los adultos, cuando se aumente la dosis para evitar excesos de la dosificación.

Dado que la vida media de eliminación de **Vunot** es de 24 horas, los cambios de dosis no deben realizarse en intervalos menores a 1 semana.

Vunot se debe administrar una vez diariamente, por la mañana o la tarde.

Dosificación para pacientes con daño hepático: Vunot se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad hepática. No se han estudiado los efectos de la sertralina en pacientes con daño hepático moderado y severo. Una dosis menor o menos frecuente debe ser utilizada en pacientes con disfunción hepática. (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA y PRECAUCIONES).

Mantenimiento / continuación / tratamiento extendido:

Depresión: Generalmente es acordado que los episodios agudos de depresión requieren varios meses o más de terapia farmacológica ininterrumpida. Una evaluación sistemática de sertralina demostró que su eficacia antidepresiva es mantenida por periodos de hasta 44 semanas siguiendo un tratamiento agudo durante 8 semanas a una dosis de 50-200 mg/día (dosis media de 70 mg/día) (ver Ensayos Clínicos-FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Se desconoce si la dosis de antidepresivos necesitada para inducir la remisión es idéntica a la dosis requerida para mantener y/o sustentar la respuesta inicial. Los pacientes deberán ser periódicamente reevaluados para determinar a necesidad de tratamiento de mantenimiento.

Estrés postraumático

Es conocido que generalmente el DSPT requiere varios meses o más de terapia farmacológica sostenida más allá de la respuesta el tratamiento inicial. La evaluación sistemática de sertralina ha demostrado que, su eficacia en DSPT se mantiene por períodos de hasta 28 semanas luego de 24 semanas del tratamiento de una dosis de 50-200 mg/día (ver ensayos clínicos-FARMACOLOGÍA CLÍNICA). No se sabe si la dosis de **Vunot** necesitada para el tratamiento de mantenimiento, es idéntica a la dosis necesitada para alcanzar una respuesta inicial. Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento.

Desorden obsesivo-compulsivo y desorden de pánico: A pesar de que la eficacia de **Vunot** más allá de 10-12 semanas de dosis para DOC y pánico no ha sido documentada en los ensayos controlados, ambas son condiciones crónicas, y es razonable considerar la continuación de un paciente que responde para ambas indicaciones. Adaptaciones de la dosis pueden ser necesarias para mantener al paciente en la dosis mínima efectiva, y los pacientes deben ser reexaminados periódicamente para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Desorden disfórico premenstrual: La eficacia de **Vunot** en uso a largo plazo, es decir, para más de 3 ciclos menstruales, no se ha evaluado sistemáticamente en ensayos controlados. Sin embargo, como las mujeres informan comúnmente que los síntomas empeoran con la edad hasta el inicio de la menopausia, es razonable considerar la continuación del tratamiento mientras la paciente responda al mismo. Pueden ser necesarios ajustes de la dosificación, que pueden incluir cambios entre los regímenes de dosificación (por ejemplo diariamente a través del ciclo menstrual versus durante la fase luteal del ciclo menstrual), para mantener al paciente en la dosificación más baja efectiva, debiendo ser reevaluadas periódicamente para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Pacientes que cambian de o hacia un inhibidor de monoamino oxidasa: Deben transcurrir al menos 14 días entre la discontinuación de un IMAO y el inicio de la terapia con **Vunot**. Además, deben pasar otros 14 días desde que se deja **Vunot** hasta empezar con una IMAO (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS).

CONTRAINDICACIONES:

Está contraindicado el uso concomitante en pacientes que ingieran inhibidores de monoamino oxidasa (IMAOs) (ver ADVERTENCIAS).

No administrar cuando se conozca alguna reacción de hipersensibilidad en los pacientes, a algunos de los componentes de la Especialidad Medicinal.

ADVERTENCIAS:

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en niños y adolescentes con depresión mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;

b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;

c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos y menores de 18 años tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la casualidad 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.

Se han manifestado casos de reacciones serias y a veces fatales en pacientes que recibían sertralina, un inhibidor selectivo de la absorción de serotonina (SSRI), en combinación con un inhibidor de monoamino oxidasa (IMAO). Los síntomas de una interacción entre la droga y SSRI y un IMAO incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de signos vitales, cambios en el estado mental que incluyen confusión, irritabilidad, y agitación extrema progresiva a delirio y coma. Estas reacciones también han sido registradas en pacientes que recientemente suspendieron un SSRI y comenzaron con un IMAO. Algunos casos presentan características semejantes al síndrome neuroléptico maligno. De esta forma, **Vunot** no debe ser usado en combinación con IMAO o antes de 14 días de suspender el tratamiento con un IMAO. Del mismo modo, deben pasar 14 días desde que se deja de tomar **Vunot** y se comienza con un IMAO.

PRECAUCIONES:

General:

Activación de la manía / hipomanía: Se observó hipomanía o manía en aproximadamente el 0,4% de los pacientes tratados con sertralina.

Pérdida de peso: Un resultado inesperado del tratamiento con sertralina puede ser la significante pérdida de peso en algunos pacientes, pero no en el promedio, pacientes en ensayos controlados sufrieron un mínimo de 1 a 2 libras de pérdida, contra cambios menores en pacientes tratados con placebo. Rara vez se ha discontinuado el tratamiento con sertralina por pérdida de peso.

Convulsiones: La sertralina no ha sido evaluada en pacientes con desórdenes convulsivos. Estos pacientes fueron excluídos en los ensayos clínicos. No se observaron convulsiones entre aproximadamente los 3000 pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo por depresión. De todos modos, 4 pacientes entre aproximadamente 1800 bajo el programa de desarrollo por desórdenes obsesivos-compulsivos experimentaron convulsiones, representando una incidencia del 0.2%. Tres de estos pacientes eran adolescentes, dos con desórdenes convulsivos y uno con antecedentes familiares de desórdenes de este tipo; ninguno de ellos estaba recibiendo medicación anticonvulsiva. Por consiguiente, **Vunot** debe ser ingerido con cuidado en pacientes con desórdenes convulsivos.

Suicidio: La posibilidad de intención de suicidio es inherente en la depresión y puede persistir hasta que aparezca una remisión significante. La terapia inicial con la droga debe ser acompañada por una cuidada supervisión en el caso de pacientes de alto riesgo. **Vunot** debe ser recetado para la menor cantidad de comprimidos, consiste en un buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

Debido a la relación establecida entre DOC y depresión y pánico y depresión, las mismas precauciones a tener en cuenta para pacientes con depresión deben ser adoptadas para pacientes con DOC o pánico, DSPR o DPMD.

Efecto uricosúrico débil: **Vunot** está asociado a una disminución media en el ácido úrico sérico de aproximadamente 7%. La importancia clínica de este efecto uricosuria es desconocida.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes: La experiencia clínica con sertralina en pacientes con determinadas enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Se recomienda precaución al usar **Vunot** en pacientes enfermos o en un estado que pueda afectar su metabolismo o respuesta hemodinámicas.

La sertralina no ha sido evaluada o utilizada a ningún alcance considerable en pacientes con un antecedente reciente de infarto de miocardio o problemas cardíacos. Pacientes con estos diagnósticos fueron excluídos de los ensayos clínicos. De todos modos los electrocardiogramas de 774 pacientes que recibieron sertralina en ensayos a doble ciego fueron evaluados y la información indica que la sertralina no está asociada al desarrollo de anomalías significativas en el ECG.

La sertralina es ampliamente metabolizada por el hígado. En sujetos con daño hepático moderado crónico, el clearance de sertralina disminuyó, de esa manera se incrementó la AUC, C_{max} y la vida media de eliminación. No se ha estudiado el uso de sertralina en pacientes con daño hepático moderado o severo. Se debe administrar con precaución a pacientes con enfermedad hepática. En pacientes con daño hepático se debe utilizar una dosis menor o menos frecuente (Ver Farmacología Clínica y Posología).

Como la sertralina es ampliamente metabolizada, la excreción de la droga sin cambios en orina es una ruta de eliminación menor. Un estudio clínico comparando la farmacocinética de sertralina en voluntarios sanos y en pacientes con daño renal suave a severo (requeriendo diálisis), indicó que la farmacocinética y la unión a proteínas de la droga no eran afectadas por enfermedad renal. Basado en los resultados farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con daño renal (Ver Farmacológia Clínica).

Interferencia con el rendimiento cognoscitivo y motor: En estudios controlados, la sertralina no causó sedación ni interfirió con la actividad psicomotora.

Hiponatremia: Varios casos de hiponatremia han sido informados y parecían ser reversibles cuando la sertralina fue discontinuada. Algunos casos posiblemente se debían al síndrome de la inapropiada secreción de hormona antidiurética. La mayoría de estos casos se han manifestado en pacientes ancianos, algunos en pacientes que estaban ingiriendo diuréticos o que por otra parte presentaban depleción de volumen.

Función plaquetaria: Se han registrado casos poco frecuentes de alteración de la actividad plaquetaria y/o resultados anormales en estudios de laboratorio en pacientes ingiriendo sertralina. Mientras se han reportado casos de sangrado anormal o púrpura en varios pacientes ingiriendo sertralina, no es claro si ésta cumple un rol causativo.

Información para los pacientes: Se les sugiere a los médicos discutir los siguientes temas con aquellos pacientes a los que se les receta **Vunot:**

Los pacientes deben saber que a pesar que la sertralina no ha demostrado deteriorar la capacidad de sujetos normales para llevar a cabo tareas que requieran habilidades mentales y motoras en experimentos de laboratorios, las drogas que actúan sobre el sistema nervioso central pueden afectar algunos individuos adversamente. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos que hasta que tengan pleno conocimiento de cómo responden a **Vunot**, deberán tener precaución en actividades que necesitan de alerta, por ejemplo conducir un coche o manejar una maquinaria.

Los pacientes deben saber que a pesar que la sertralina no ha demostrado en experimentos en sujetos normales incrementar los deterioros de habilidades motoras y mentales causados por alcohol, el uso concomitante de **Vunot** y alcohol no es aconsejado.

Los pacientes deben saber que mientras no se conoce ninguna manifestación de interacción adversa de **Vunot** con otras drogas (OTC), el potencial para la interacción existe. De este modo, el uso de cualquier producto OTC debe ser iniciado cautelosamente según las indicaciones de uso dadas para el producto OTC.

Se les debe aconsejar a los pacientes avisar a su médico en caso de embarazo o intento de embarazo durante la terapia.

Se les debe aconsejar a los pacientes avisar a su médico si son lactantes o infantes.

Pruebas de laboratorio: No se realizaron.

Carcinogénesis: Estudios de carcinogénesis crónica se llevaron a cabo en ratones CD-1 y ratas Long-Evans a dosis de hasta 40 mg/kg/día. Estas dosis corresponden a 1 vez (ratones) y 2 veces (ratas) la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) sobre la base de mg/m^2. Se registró un incremento relacionado a la dosis de adenomas hepáticos en ratones macho que recibieron sertralina 10-40 mg/kg (0,25-1,0 veces la MRHD sobre la base de mg/m^2). No se registró ningún aumento en ratones hembra o ratas de ambos sexos recibiendo el mismo tratamiento, ni hubo un aumento en los carcinomas hepatocelulares. Los adenomas hepáticos tienen un índice variable de aparición en los ratones CD-1 y se desconoce el significado en humanos. Hubo un incremento en adenomas foliculares de la tiroides en ratas hembras que recibieron sertralina 40 mg/kg (0,5-2,0 veces la MRHD sobre la base de mg/m^2), esto no fue acompañado por hiperplasia tiroidea. Mientras tanto se observó un incremento en adenocarcinomas uterinos en ratas recibiendo 10-14 mg/kg (0,5-2,0 veces la MRHD sobre la base de mg/m^2) comparada con los controles de placebo, este efecto no estaba claramente relacionado con la droga.

Mutagénesis: La sertralina no tiene efectos genotóxicos, con o sin activación metabólica, basándose en los siguientes ensayos: ensayo de mutación bacteriana; ensayo de mutación de linfoma en ratones; y pruebas in vivo por aberraciones citogéneticas en médula ósea de ratones e in vitro en linfocitos humanos.

Daño en la fertilidad: Se observó un descenso en la fertilidad en una de cada dos ratas estudiadas administrándole una dosis de 80 mg/kg (4 veces el máximo recomendado en humanos sobre la base de mg/m^2).

Embarazo-embarazo categoría C: Estudios de reproducción fueron llevados a cabo en ratas y conejos a dosis de 80 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis corresponden aproximadamente a 4 veces