

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Besitran 50 mg comprimidos recubiertos con película  
Besitran 100 mg comprimidos recubiertos con película  
Besitran 20 mg/ml concentrado para solución oral

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Besitran 50 mg comprimidos recubiertos con película:

Cada comprimido recubierto con película contiene sertralina hidrocloreto equivalente a 50 mg de sertralina.

#### Besitran 100 mg comprimidos recubiertos con película:

Cada comprimido recubierto con película contiene sertralina hidrocloreto equivalente a 100 mg de sertralina.

#### Besitran 20 mg/ml concentrado para solución oral:

Besitran 20 mg/ml concentrado para solución oral contiene 20 mg de sertralina (como hidrocloreto) por ml.

#### Excipientes con efecto conocido:

Besitran concentrado para solución oral contiene 181 mg de etanol anhidro en cada 25 mg (1,25 ml) de solución, lo que es equivalente a 145 mg/ml (14,5% p/v).

Besitran concentrado para solución oral contiene 362 mg de etanol anhidro en cada 50 mg (2,5 ml) de solución, lo que es equivalente a 145 mg/ml (14,5% p/v).

Besitran concentrado para solución oral contiene 1447 mg de etanol anhidro en cada 200 mg (10 ml) de solución, lo que es equivalente a 145 mg/ml (14,5% p/v).

Besitran concentrado para solución oral contiene 10 g de glicerol en cada 200 mg (10 ml) de solución.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

#### Besitran comprimidos recubiertos:

Comprimidos recubiertos con película.

Los comprimidos recubiertos con película de Besitran 50 mg son blancos, con forma de cápsula (10,3 x 4,2 mm), grabados con “VLE” en una cara y “ZLT 50” en la otra. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Los comprimidos recubiertos con película de Besitran 100 mg son blancos, con forma de cápsula (13,1 x 5,2 mm), grabados con “VLE” en una cara y “ZLT 100” en la otra.

#### Besitran concentrado para solución oral:

El concentrado para solución oral es una solución clara e incolora que se presenta en frascos de vidrio ámbar. El frasco contiene un tapón de rosca que incorpora un cuentagotas calibrado.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Sertralina está indicada en el tratamiento de:

Episodios depresivos mayores. Prevención de reaparición de episodios depresivos mayores.  
Trastorno de angustia, con o sin agorafobia.  
Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) en adultos y pacientes pediátricos de 6-17 años.  
Trastorno de ansiedad social (fobia social).  
Trastorno por estrés post-traumático (TEPT).

### 4.2. Posología y forma de administración

#### Posología

#### Inicio del tratamiento

##### *Depresión y TOC*

El tratamiento con sertralina debe iniciarse con una dosis de 50 mg/día.

##### *Trastorno de angustia, TEPT y Trastorno de ansiedad social*

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

#### Ajuste de dosis

##### *Depresión, TOC, Trastorno de angustia, Trastorno de ansiedad social y TEPT*

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

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

#### Mantenimiento

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

##### *Depresión*

El tratamiento a largo plazo puede ser apropiado para prevenir la reaparición de episodios depresivos mayores (EDM). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada para prevenir la reaparición de EDM es la misma que la que se ha venido utilizando durante el tratamiento de los episodios. Los pacientes con depresión deben ser tratados durante un periodo de tiempo suficiente, de al menos 6 meses, para asegurar que no presentan síntomas.

##### *Trastorno de angustia y TOC*

En pacientes con trastorno de angustia y TOC se debe evaluar regularmente la continuidad del tratamiento, ya que en estos trastornos no se ha demostrado que el tratamiento continuado prevenga las recaídas.

##### *Pacientes de edad avanzada*

Los pacientes de edad avanzada deben ser tratados con precaución ya que estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de hiponatremia (ver sección 4.4).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe abordarse con precaución. En pacientes con insuficiencia hepática se debe utilizar una dosis más baja o disminuir la frecuencia de dosis (ver sección 4.4). No se debe utilizar sertralina en casos de insuficiencia hepática grave ya que no hay datos clínicos disponibles (ver sección 4.4).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

#### Población pediátrica

##### *Niños y adolescentes con trastorno obsesivo compulsivo*

De 13 – 17 años: El tratamiento debe iniciarse con 50 mg una vez al día.

De 6-12 años: El tratamiento debe iniciarse con 25 mg una vez al día. La dosis se puede incrementar a 50 mg una vez al día, tras una semana.

En caso de no obtener la respuesta deseada, las siguientes dosis pueden incrementarse en intervalos de 50 mg a lo largo de un periodo de varias semanas. La dosis máxima es de 200 mg/día. Sin embargo, el menor peso corporal de los niños en comparación con el de los adultos debe tenerse en cuenta al aumentar la dosis por encima de 50 mg. Los cambios de dosis no deben hacerse en intervalos de menos de 1 semana.

Besitran concentrado para solución oral contiene una cantidad de etanol que puede afectar a niños pequeños (ver sección 4.4).

No se ha demostrado eficacia en pacientes pediátricos para el trastorno de depresión mayor.

No hay datos disponibles en niños menores de 6 años (ver también sección 4.4).

#### Forma de administración

Sertralina se debe administrar una vez al día, bien por la mañana o por la noche.

Los comprimidos de sertralina se pueden administrar con o sin alimentos.

El concentrado para solución oral de sertralina se puede administrar con o sin alimentos.

El concentrado para solución oral de sertralina se debe diluir antes de su uso (ver sección 6.6).

#### Síntomas de retirada observados al discontinuar el tratamiento con sertralina

Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento. Cuando se suspenda el tratamiento con sertralina, la dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de al menos, una o dos semanas, para reducir el riesgo de que aparezcan reacciones de retirada (ver secciones 4.4 y 4.8). Si después de una disminución de la dosis o durante la suspensión del tratamiento, aparecen síntomas que el paciente no pueda tolerar, se debe valorar la necesidad de restablecer la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis de un modo más gradual.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Está contraindicado el tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) irreversibles debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, con síntomas tales como agitación, temblor e hipertermia. No debe iniciarse el tratamiento con sertralina hasta al menos 14 días después de haber suspendido el tratamiento con un IMAO irreversible. El tratamiento con sertralina se debe suspender al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible (ver sección 4.5).

Está contraindicada la administración concomitante con pimozida (ver sección 4.5).

La administración del concentrado para solución oral de sertralina junto con disulfiram está contraindicada debido al contenido de alcohol del concentrado oral (ver secciones 4.4 y 4.5).

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Síndrome Serotoninérgico (SS) o Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

Se han notificado casos de desarrollo de síndromes potencialmente amenazantes para la vida como el Síndrome Serotoninérgico (SS) o el Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) durante el tratamiento con ISRSs, incluyendo la sertralina. El riesgo de SS o SNM con ISRSs se incrementa tras la administración concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo otros antidepresivos serotoninérgicos, anfetaminas, triptanes), con medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (incluyendo los IMAOs, por ejemplo, azul de metileno), antipsicóticos y otros antagonistas dopaminérgicos, y con opioides. Se recomienda una monitorización de los pacientes por si aparecieran signos o síntomas de SS o SNM (ver sección 4.3).

##### Cambio de tratamiento de otros Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) o medicamentos antidepresivos o antiobsesivos a sertralina

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

##### Otros fármacos serotoninérgicos, por ejemplo, triptófano, fenfluramina y agonistas 5-HT

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

##### Prolongación del QTc/Torsade de Pointes (TdP)

Se han notificado casos de prolongación del QTc y TdP durante el uso post-comercialización de sertralina. La mayoría de las notificaciones tuvieron lugar en pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación del QTc/TdP. El efecto sobre la prolongación del QTc se confirmó en un estudio específico para evaluar el QTc en voluntarios sanos, con una relación de exposición-respuesta positiva estadísticamente significativa. Por lo tanto, sertralina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo adicionales para la prolongación del QTc como, por ejemplo, cardiopatía, hipopotasemia o hipomagnesemia, antecedentes familiares de prolongación del QTc, bradicardia y el uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QTc (ver secciones 4.5 y 5.1).

##### Activación de hipomanía o manía

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

##### Esquizofrenia

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

##### Convulsiones

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

##### Suicidio/ideación suicida/intento de suicidio o empeoramiento clínico

La depresión está asociada con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, auto-agresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se alcanza una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados hasta que se obtenga dicha mejoría. La experiencia clínica indica que, en general, el riesgo de suicidio puede aumentar en los primeros estadios de la recuperación.

Sertralina también se prescribe en otros trastornos psiquiátricos que, en ocasiones, pueden asociarse con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos trastornos pueden presentarse conjuntamente con el trastorno de depresión mayor. Por tanto, en los pacientes con otros trastornos psiquiátricos se deben tomar las mismas precauciones que las descritas para los pacientes con trastornos de depresión mayor.

Los pacientes con antecedentes de comportamiento suicida, o aquellos que presenten un grado significativo de ideas suicidas previas al inicio del tratamiento, son los que muestran mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y por lo tanto deben ser muy cuidadosamente vigilados durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos con medicamentos antidepresivos, controlados con placebo, en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, ha mostrado un riesgo mayor de conducta suicida en pacientes menores de 25 años tratados con antidepresivos que con placebo.

Se debe supervisar cuidadosamente a los pacientes durante el tratamiento, particularmente a aquellos de alto riesgo, especialmente en las fases iniciales del tratamiento y después de cambios en la dosis. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamientos suicidas, o cambios en la conducta del paciente, y buscar atención médica inmediata si se presentan estos síntomas.

#### Disfunción sexual

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver sección 4.8). Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del ISRS.

#### Población pediátrica

Sertralina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años, excepto en los pacientes de 6 a 17 años con trastorno obsesivo compulsivo. Los comportamientos relacionados con el suicidio (intentos e ideas de suicidio), y la hostilidad (mayoritariamente agresión, comportamientos opositoristas e ira) fueron observados con mayor frecuencia en ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. No obstante, si por una necesidad clínica se decidiese iniciar el tratamiento, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar la aparición de síntomas de suicidio, especialmente en el tratamiento temprano. La seguridad a largo plazo sobre la maduración cognitiva, emocional, física y puberal en niños y adolescentes de 6 a 16 años se evaluó en un estudio observacional a largo plazo de hasta 3 años (ver sección 5.1). Se han notificado unos pocos casos de crecimiento retardado y pubertad retrasada en la post-comercialización. La relevancia clínica y la causalidad no están aún claras (ver sección 5.3 para los correspondientes datos preclínicos sobre seguridad). Los médicos han de vigilar a los pacientes pediátricos durante tratamientos a largo plazo para detectar posibles anomalías en el crecimiento y el desarrollo.

#### Sangrado anormal/Hemorragia

Se han notificado casos de hemorragias anormales durante el tratamiento con ISRS, incluyendo hemorragias cutáneas (equimosis y púrpura) y otros acontecimientos hemorrágicos tales como hemorragia gastrointestinal o ginecológica, incluyendo hemorragias mortales. Los ISRS/ISRN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto (ver secciones 4.6, 4.8). Por tanto, se debe tener precaución en pacientes tratados con ISRS, y en especial en aquellos que usan concomitantemente otros medicamentos que afectan a la función plaquetaria (por ejemplo: anticoagulantes, antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)), así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos (ver sección 4.5).

#### Hiponatremia

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

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

#### Síntomas de retirada observados al suspender el tratamiento con sertralina

Cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si la suspensión del tratamiento se realiza de forma brusca (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos la incidencia de reacciones de retirada notificadas, entre los pacientes tratados con sertralina, fue del 23% en aquellos que suspendieron el tratamiento con sertralina comparado con el 12% en aquellos que continuaron recibiendo el tratamiento con sertralina.

El riesgo de aparición de síntomas de retirada puede depender de varios factores entre los que se encuentran la duración y la dosis del tratamiento, y el ritmo de reducción de dosis. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor y cefalea. Generalmente estos síntomas son leves o moderados, sin embargo en algunos pacientes pueden ser graves. Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de discontinuación del tratamiento aunque se han notificado en raras ocasiones casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida. Generalmente estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar (2-3 meses o más). Por tanto se aconseja que al suspender el tratamiento, se reduzca gradualmente la dosis de sertralina durante un periodo de varias semanas o incluso meses de acuerdo con las necesidades de cada paciente (ver sección 4.2).

#### Acatisia/ inquietud psicomotora

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

#### Insuficiencia hepática

Sertralina se metaboliza ampliamente por el hígado. Un estudio farmacocinético de dosis múltiples en sujetos con cirrosis leve estable demostró una prolongación de la semivida de eliminación y una AUC y  $C_{max}$  aproximadamente tres veces mayores en estos pacientes en comparación con sujetos normales. No hubo diferencias significativas en la unión a proteínas plasmáticas observada entre los dos grupos. El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe realizarse con precaución. Si sertralina se administra a pacientes con insuficiencia hepática, debe considerarse una reducción de la dosis o de la frecuencia de administración. No se debe utilizar sertralina en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

#### Insuficiencia renal

Sertralina se metaboliza ampliamente en el hígado, y la excreción de fármaco inalterado en orina es una vía de eliminación poco importante. En estudios con pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min), o con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina 10-29 ml/min), los parámetros farmacocinéticos tras la administración de dosis múltiples ( $AUC_0$

<sup>24</sup> o  $C_{max}$ ) no se diferenciaron de forma significativa respecto a los controles. No es necesario realizar ajuste de la dosis de sertralina en función del grado de insuficiencia renal.

#### Uso en pacientes de edad avanzada

Más de 700 pacientes de edad avanzada (> 65 años) han participado en ensayos clínicos. El perfil y la incidencia de reacciones adversas en los ancianos fue similar al de los pacientes más jóvenes.

Sin embargo, los ISRS o ISRN, incluyendo sertralina, se han asociado con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes de edad avanzada, los cuales pueden tener un mayor riesgo de presentar este acontecimiento adverso (ver Hiponatremia en la sección 4.4).

#### Diabetes

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

#### Tratamiento electroconvulsivante (TEC)

No existen estudios clínicos que establezcan los riesgos o beneficios del uso combinado de TEC y sertralina.

#### Zumo de pomelo

No se recomienda la administración de sertralina con zumo de pomelo (ver sección 4.5).

#### Interferencia con pruebas de detección de orina

Se han notificado falsos positivos en los inmunoensayos de orina para benzodiazepinas en pacientes que estaban tomando sertralina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas realizadas. Se pueden esperar falsos positivos en las pruebas durante varios días después de haber discontinuado el tratamiento con sertralina. Las pruebas confirmatorias como la cromatografía de gases o la espectrometría de masas podrán distinguir sertralina de las benzodiazepinas.

#### Glaucoma de ángulo cerrado

Los ISRS incluyendo sertralina pueden tener un efecto sobre el tamaño de la pupila dando lugar a midriasis. Este efecto midriático tiene la capacidad de estrechar el ángulo de la visión dando lugar a un aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes con mayor predisposición. Por lo tanto, sertralina ha de tomarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o con historial de glaucoma.

#### Información sobre excipientes

Besitran comprimidos recubiertos con película contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Cada 25 mg (1,25 ml) de Besitran concentrado para solución oral contiene 181 mg de etanol anhidro (ver sección 2), lo que es equivalente a menos de 5 ml de cerveza o 2 ml de vino.

Cada 50 mg (2,5 ml) de Besitran concentrado para solución oral contiene 362 mg de etanol anhidro (ver sección 2), lo que es equivalente a menos de 10 ml de cerveza o 4 ml de vino.

Cada 200 mg (10 ml) de Besitran concentrado para solución oral contiene 1447 mg de etanol anhidro (ver sección 2), lo que es equivalente a menos de 37 ml de cerveza o 15 ml de vino.

Ejemplos de exposiciones a etanol basadas en dosis diarias únicas máximas (ver sección 4.2) son los siguientes:

- La administración de 50 mg (2,5 ml) de Besitran concentrado para solución oral a un niño de 6 años que pese 20 kg daría lugar a una exposición de 18 mg/kg de etanol que puede causar un aumento de la concentración de alcohol en sangre (BAC) de aproximadamente 3,01 mg/100 ml.

- La administración de 50 mg (2,5 ml) de Besitran concentrado para solución oral a un niño de 12 años que pese 40 kg daría lugar a una exposición de 9 mg/kg de etanol que puede causar un aumento de la concentración de alcohol en sangre (BAC) de aproximadamente 1,51 mg/100 ml.
- La administración de 50 mg (2,5 ml) de Besitran concentrado para solución oral a un adulto que pese 70 kg daría lugar a una exposición de 5,2 mg/kg de etanol, que puede causar un aumento de la concentración de alcohol en sangre (BAC) de aproximadamente 0,86 mg/100 ml.

A modo de comparación, para un adulto que beba una copa de vino o 500 ml de cerveza, es probable que el BAC sea aproximadamente de 50 mg/100 ml.

La administración conjunta con medicamentos que contienen por ejemplo propilenglicol o etanol pueden provocar la acumulación de etanol e inducir efectos adversos, especialmente en niños pequeños con capacidad metabólica baja o inmadura.

Es poco probable que la cantidad de etanol en este medicamento tenga efecto en adultos y adolescentes, y es probable que su efecto en niños no sea notable. Puede tener algunos efectos en niños pequeños, como somnolencia.

El contenido de etanol en este medicamento debe considerarse cuidadosamente en los siguientes grupos de pacientes que pueden tener un mayor riesgo de efectos adversos relacionados con el etanol:

- Mujeres embarazadas o en período de lactancia (ver sección 4.6)
- Pacientes que padecen alcoholismo.

La cantidad de etanol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

La dosis máxima de 200 mg (10 ml) de Besitran concentrado para solución oral contiene 10 g de glicerol que pueden causar dolor de cabeza, malestar estomacal y diarrea.

#### Sensibilidad al látex

El envase de este medicamento contiene goma de látex. Puede producir reacciones alérgicas graves.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Medicamentos contraindicados

##### *Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs)*

##### *IMAOs irreversibles (ej. selegilina)*

Sertralina no se puede utilizar en combinación con IMAOs irreversibles tales como la selegilina. No debe iniciarse el tratamiento con sertralina hasta al menos 14 días después de haber suspendido el tratamiento con un IMAO irreversible. El tratamiento con sertralina se debe suspender al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible (ver sección 4.3).

##### *Inhibidor reversible selectivo de la MAO-A (moclobemida)*

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, no debe administrarse sertralina en combinación con un IMAO reversible y selectivo, como la moclobemida. Tras el tratamiento con un inhibidor reversible de la MAO, puede establecerse un periodo de retirada más corto, inferior a 14 días, antes de comenzar el tratamiento con sertralina. Se recomienda que el tratamiento con sertralina se suspenda al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO reversible (ver sección 4.3).

##### *IMAO reversible no selectivo (linezolid)*

El antibiótico linezolid es un IMAO reversible y no selectivo débil y no se debe utilizar en pacientes que estén siendo tratados con sertralina (ver sección 4.3).

Se han notificado casos de reacciones adversas graves en pacientes en los que el tratamiento con un IMAO (por ejemplo, azul de metileno) se había suspendido recientemente y habían comenzado el tratamiento con

sertralina, o en aquellos en los que se acababa de suspender el tratamiento con sertralina antes de comenzar con un IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonos, diaforesis, náuseas, vómitos, rubefacción, mareos, e hipertermia con características semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte.

#### Pimozida

En un estudio de dosis única con una dosis baja de pimozida (2 mg), se ha observado un aumento de los niveles de pimozida de aproximadamente un 35%. Este incremento en los niveles no se ha asociado a ningún cambio en el electrocardiograma (ECG). Puesto que se desconoce el mecanismo de esta interacción, y dado el estrecho margen terapéutico de la pimozida, está contraindicada la administración concomitante de sertralina y pimozida (ver sección 4.3).

#### No se recomienda la coadministración con sertralina

#### Depresores del SNC y alcohol

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

#### Otros medicamentos serotoninérgicos

Ver sección 4.4.

Se recomienda tener precaución con el uso de opioides [p.ej. fentanilo (utilizado en anestesia general o en el tratamiento del dolor crónico)], y otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo otros antidepresivos serotoninérgicos, anfetaminas, triptanes).

#### Precauciones especiales

#### Medicamentos que prolongan el intervalo QT

El riesgo de prolongación del QTc y/o de arritmias ventriculares (p.ej. TdP) puede aumentar con el uso concomitante de otros medicamentos que prolonguen el intervalo QTc (p.ej. algunos antipsicóticos y antibióticos) (ver secciones 4.4 y 5.1).

#### Litio

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

#### Fenitoína

Un ensayo clínico controlado con placebo realizado en voluntarios sanos sugiere que la administración crónica de 200 mg/día de sertralina, no produce inhibición clínicamente significativa en el metabolismo de fenitoína. No obstante, puesto que se han revelado casos de una elevada exposición a fenitoína en pacientes en tratamiento con sertralina, se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas de fenitoína tras el inicio del tratamiento con sertralina así como realizar los ajustes apropiados de la dosis de fenitoína. Además, la administración conjunta de fenitoína, un inductor conocido del CYP3A4, puede causar una disminución en los niveles plasmáticos de sertralina.

#### Metamizol

La administración concomitante de sertralina con metamizol, que es un inductor de las enzimas metabolizadoras, incluidos CYP2B6 y CYP3A4, puede causar una disminución de las concentraciones plasmáticas de sertralina con una posible disminución de la eficacia clínica. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administren metamizol y sertralina simultáneamente; la respuesta clínica y/o los niveles del medicamento se deben controlar según corresponda.

#### Triptanes

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos raros en los que se describían pacientes con debilidad, hiperreflexia, descoordinación, confusión, ansiedad y agitación tras la administración de sertralina y sumatriptán. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden presentarse también con otros medicamentos de la misma clase (triptanes). Si el tratamiento concomitante de sertralina y triptanes está clínicamente justificado, se recomienda hacer un apropiado seguimiento del paciente (ver sección 4.4).

#### Warfarina

La administración conjunta de 200 mg de sertralina al día con warfarina produjo un pequeño incremento, aunque estadísticamente significativo, del tiempo de protrombina, que puede, en algunos casos raros, alterar el valor de INR.

Por consiguiente, se debe monitorizar cuidadosamente el tiempo de protrombina cuando se inicie o se interrumpa el tratamiento con sertralina.

#### Otras interacciones con medicamentos, digoxina, atenolol, cimetidina

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

#### Medicamentos que afectan a la función plaquetaria

El riesgo de hemorragias puede verse aumentado cuando se administran de forma concomitante con ISRS, entre los que se incluye sertralina, medicamentos que actúan sobre la función plaquetaria (por ejemplo AINES, ácido acetilsalicílico y ticlopidina) u otros medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragias (ver sección 4.4).

#### Bloqueantes neuromusculares

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

#### Medicamentos metabolizados por el citocromo P450

Sertralina puede actuar como un inhibidor leve-moderado del CYP 2D6. El tratamiento crónico con 50 mg de sertralina al día mostró una elevación moderada (23%-37% de media) de los niveles plasmáticos de la desipramina en el estado estacionario (un marcador de la actividad enzimática del isoenzima CYP 2D6). Especialmente a dosis altas de sertralina, se pueden presentar interacciones clínicas relevantes con otros sustratos del CYP 2D6 con un estrecho margen terapéutico como los antiarrítmicos tipo 1C, tales como la propafenona y flecainida, los antidepresivos tricíclicos y los antipsicóticos típicos.

Sertralina no actúa como inhibidor del CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19, y CYP 1A2 de manera clínicamente significativa. Este hecho se ha confirmado en estudios de interacciones *in vivo* con sustratos de CYP3A4 (cortisol endógeno, carbamazepina, terfenadina, alprazolam), el sustrato del CYP2C19, diazepam, y los sustratos del CYP2C9 como la tolbutamida, glibenclamida y fenitoína.

Estudios *in vitro* indican que sertralina tiene un potencial pequeño o nulo para inhibir el CYP 1A2.

En un estudio cruzado realizado en ocho pacientes japoneses sanos, la ingesta de 3 vasos de zumo de pomelo al día aumentó los niveles plasmáticos de sertralina en aproximadamente el 100%. Por lo tanto, la administración de zumo de pomelo debe evitarse durante el tratamiento con sertralina (ver sección 4.4).

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

No se puede excluir que los inductores del CYP3A4, como por ejemplo, fenobarbital, carbamazepina, hierba de San Juan y rifampicina puedan causar una reducción de los niveles plasmáticos de sertralina.

En las personas que son metabolizadores lentos de CYP2C19, los niveles plasmáticos de sertralina se aumentan aproximadamente en un 50% en comparación con aquellos que son metabolizadores rápidos (ver sección 5.2). No se puede excluir la interacción con inhibidores potentes del CYP2C19, como por ejemplo, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoxetina, fluvoxamina.

#### Sertralina concentrado oral y disulfiram

La formulación del concentrado oral contiene una pequeña cantidad de alcohol. Mientras persistan los niveles de disulfiram, o la actividad de la acetaldéhidó deshidrogenasa esté reducida, la ingestión de etanol producirá una reacción adversa. Normalmente este efecto suele durar aproximadamente una semana cuando se administran dosis estándar, sin embargo, dependiendo de la función hepática, este efecto podría mantenerse hasta dos semanas después de la última dosis de disulfiram. Por tanto, sertralina concentrado para solución oral no debe utilizarse en combinación con disulfiram o en los 14 días siguientes a la interrupción del tratamiento con disulfiram (ver secciones 4.3 y 4.4).

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No se dispone de estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Sin embargo, una cantidad importante de datos no revelaron que hubiese evidencia de malformaciones congénitas inducidas por sertralina. Estudios en animales muestran evidencia de efectos sobre la reproducción, debidos probablemente a la toxicidad materna causada por la acción farmacodinámica del compuesto y/o la acción farmacodinámica directa del compuesto sobre el feto (ver sección 5.3).

Se ha notificado que la utilización de sertralina durante el embarazo causa síntomas, compatibles con las reacciones de retirada, en algunos neonatos, cuyas madres habían estado en tratamiento con sertralina. Este fenómeno se ha observado también con otros antidepresivos ISRS. No se recomienda el tratamiento con sertralina durante el embarazo, a menos que la situación clínica de la madre sea tal, que los beneficios esperados del tratamiento superen los riesgos potenciales.

Los datos observacionales muestran un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia posparto tras la exposición a ISRS/ISRN en el mes previo al parto (ver secciones 4.4, 4.8).

Se debe vigilar a los neonatos si la madre continúa el tratamiento con sertralina en las últimas etapas del embarazo, en particular en el tercer trimestre. Pueden aparecer los siguientes síntomas en los neonatos tras la utilización de sertralina por parte de la madre en las últimas etapas del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, problemas de alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipertoniá, hipotoniá, hiperreflexia, temblor, inquietud, irritabilidad, letargia, llanto constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas se pueden deber tanto a efectos serotoninérgicos como a síntomas de retirada. En la mayoría de los casos las complicaciones comienzan inmediatamente o al poco tiempo (<24 horas) después del parto.

Los resultados de estudios epidemiológicos sugieren que el uso de ISRSs durante el embarazo, en particular durante la etapa final del mismo, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN). El riesgo observado fue aproximadamente de 5 casos por cada 1000 embarazos. En la población general ocurren de 1 a 2 casos de HPPN por cada 1000 embarazos.

Se debe tener en cuenta el contenido de etanol de Besitran concentrado para solución oral en mujeres embarazadas (ver sección 4.4).

## Lactancia

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

Se debe tener en cuenta el contenido de etanol de Besitran concentrado para solución oral en mujeres en período de lactancia (ver sección 4.4).

## Fertilidad

Los datos en animales no mostraron un efecto de sertralina sobre los parámetros de fertilidad (ver sección 5.3). Los casos notificados con algunos ISRS en humanos han mostrado que el efecto sobre la calidad del espermatozoides es reversible. No se ha observado impacto sobre la fertilidad humana.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **4.8. Reacciones adversas**

Las náuseas son la reacción adversa más frecuente. En el tratamiento del trastorno de ansiedad social, la disfunción sexual (insuficiencia eyaculatoria) en hombres ocurrió en un 14% con sertralina frente a un 0% con placebo. Estas reacciones adversas son dosis-dependientes y a menudo son de naturaleza transitoria al continuar el tratamiento.

El perfil de reacciones adversas observado de forma más frecuente en ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo en pacientes con TOC, trastorno de angustia, TEPT y trastorno de ansiedad social, fue similar al observado en los ensayos clínicos en pacientes con depresión.

En la *Tabla 1* se enumeran las reacciones adversas observadas durante la experiencia post-comercialización (frecuencia no conocida) y en los ensayos clínicos controlados con placebo (que incluyeron un total de 2.542 pacientes tratados con sertralina y 2.145 que recibieron placebo) en depresión, TOC, trastorno de angustia, TEPT y trastorno de ansiedad social.

Algunas reacciones adversas listadas en la *Tabla 1*, pueden disminuir en intensidad y frecuencia al continuar el tratamiento, y generalmente no conducen al abandono del tratamiento.

**Tabla 1: Reacciones adversas**

**Frecuencia de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos controlados con placebo en depresión, TOC, trastorno de angustia, TEPT y trastorno de ansiedad social. Análisis conjunto y experiencia post-comercialización.**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes (≥1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥1/1.000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raras (≥1/10.000 a &lt;1/1.000)</b>	<b>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
Infecciones e infestaciones		infección del tracto respiratorio superior, faringitis, rinitis	gastroenteritis, otitis media	diverticulitis <sup>§</sup>	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			neoplasia		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				linfadenopatía, trombocitopenia <sup>*§</sup> , leucopenia <sup>*§</sup>	
Trastornos del sistema inmunológico			hipersensibilidad*, alergia estacional*	reacción anafilactoide*	
Trastornos endocrinos			hipotiroidismo*	hiperprolactinemia <sup>*§</sup> , secreción inadecuada de hormona antidiurética <sup>*§</sup>	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		falta de apetito, aumento de apetito*		hipercolesterolemia, diabetes mellitus*, hipoglucemia*, hiperglucemia <sup>*§</sup> , hiponatremia <sup>*§</sup>	
Trastornos psiquiátricos	insomnio	ansiedad*, depresión*, agitación*, libido disminuida*, nerviosismo, despersonalización, pesadillas, bruxismo*	ideación/comportamiento suicida, trastorno psicótico*, pensamiento anormal, apatía, alucinaciones*, agresión*, estado de ánimo eufórico*, paranoia	trastorno de conversión <sup>*§</sup> , paroniria <sup>*§</sup> , dependencia de fármacos, sonambulismo, eyaculación precoz	
Trastornos del	mareo,	temblor, trastornos	amnesia,	coma*, acatisia (ver	

sistema nervioso	cefalea*, somnolencia	de movimientos (incluidos síntomas extrapiramidales tales como hipercinesia, hipertonía, distonía, rechinamiento de dientes o anomalías en la marcha), parestesia*, hipertonía*, alteración de la atención, disgeusia	hipoestesia*, contracciones musculares involuntarias*, síncope*, hipercinesia*, migraña*, convulsión*, mareo postural, coordinación anormal, trastorno del habla	sección 4.4), discinesia, hiperestesia, espasmo cerebrovascular (incluyendo síndrome de vasoconstricción cerebral reversible y síndrome de Call-Fleming)*§, inquietud psicomotora*§ (ver sección 4.4), alteración sensitiva, coreoatetosis§, también se notificaron signos y síntomas asociados al síndrome serotoninérgico* o síndrome neuroléptico maligno: en algunos casos asociados al uso concomitante de medicamentos serotoninérgicos, incluyendo agitación, confusión, diaforesis, diarrea, fiebre, hipertensión, rigidez y taquicardia§	
Trastornos oculares		alteraciones visuales*	midriasis*	escotoma, glaucoma, diplopía, fotofobia, hifema*§, pupilas desiguales*§, visión anormal§, trastorno lagrimal	maculopatía
Trastornos del oído y del laberinto		acúfenos*	dolor de oídos		
Trastornos cardiacos		palpitaciones*	taquicardia*, trastorno cardiaco	infarto de miocardio*§, Torsade de Pointes*§ (ver secciones 4.4, 4.5 y	

				5.1), bradicardia, prolongación del QTc* (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1)	
Trastornos vasculares		sofoco*	sangrado anormal (como hemorragia gastrointestinal)*, hipertensión*, rubefacción, hematuria*	isquemia periférica	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		bostezos*	disnea, epistaxis*, broncoespasmo*	hiperventilación, enfermedad pulmonar intersticial*§, neumonía eosinofílica*§, laringoespasmo, disfonía, estridor*§, hipoventilación, hipo	
Trastornos gastrointestinales	náuseas, diarrea, boca seca	dispepsia, estreñimiento*, dolor abdominal*, vómitos*, flatulencia	melenas, trastornos dentales, esofagitis, glositis, hemorroides, hipersecreción salival, disfagia, eructos, trastorno de la lengua	ulceración de la boca, pancreatitis*§, hematoquecia, ulceración de la lengua, estomatitis	colitis microscópica*
Trastornos hepatobiliares				función hepática anormal, reacciones hepáticas graves (incluyendo hepatitis, ictericia e insuficiencia hepática)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		hiperhidrosis, erupción*	edema periorbital*, urticaria*, alopecia*, prurito*, púrpura*, dermatitis, piel seca, edema facial, sudor frío	casos raros de reacciones adversas cutáneas graves: por ejemplo síndrome de Stevens-Johnson* y necrólisis epidérmica*§, reacción cutánea*§, fotosensibilidad§, angioedema, textura	

				anormal del pelo, olor anormal de la piel, dermatitis bullosa, erupción folicular	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		dolor de espalda, artralgia*, mialgia	artrosis, sacudidas musculares, calambres musculares*, pérdida de fuerza muscular	rabdomiolisis*§, alteración ósea	trismus* Deficiencia múltiple de acil-coenzima A deshidrogenasa (DMAD)*
Trastornos renales y urinarios			polaquiuria, trastorno de la micción, retención urinaria, incontinencia urinaria*, poliuria, nicturia	micción entrecortada*, oliguria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	insuficiencia eyaculatoria	irregularidades en la menstruación*, disfunción eréctil	disfunción sexual (ver sección 4.4), menorragia, hemorragia vaginal, disfunción sexual femenina (ver sección 4.4)	galactorrea*, vulvovaginitis atrófica, secreción genital, balanopostitis*§, ginecomastia*, priapismo*	hemorragia posparto*†
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga*	malestar general*, dolor torácico*, astenia*, pirexia*	edema periférico*, escalofríos, alteración de la marcha*, sed	hernia, tolerancia disminuida a medicamentos	
Exploraciones complementarias		peso aumentado*	alanina aminotransferasa aumentada*, aspartato aminotransferasa aumentada*, peso disminuido*	aumento del colesterol en sangre*, resultados anormales de las pruebas clínicas de laboratorio, semen anormal, función plaquetaria alterada*§	

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		lesión			
Procedimientos médicos y quirúrgicos				procedimiento de vasodilatación	

\* Reacciones adversas identificadas después de la comercialización

§ Frecuencia de la RAM representada por el límite superior estimado del intervalo de confianza del 95% usando “la regla de 3”.

† Este acontecimiento se ha notificado para la categoría terapéutica de los ISRS/ISRN (ver secciones 4.4, 4.6).

### Síntomas de retirada observados al suspender el tratamiento con sertralina

La suspensión del tratamiento (particularmente cuando se realiza de forma brusca), con frecuencia da lugar a síntomas de retirada. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor y cefalea. Generalmente estos síntomas son de leves a moderados y autolimitados; sin embargo en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por ello se recomienda que cuando no sea necesario continuar el tratamiento con sertralina, se suspenda el tratamiento de forma gradual, disminuyendo progresivamente la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

### Población de edad avanzada

Los ISRS o ISRN, incluyendo sertralina, se han asociado con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes ancianos, los cuales pueden presentar un mayor riesgo ante este acontecimiento adverso (ver sección 4.4).

### Población pediátrica

En los más de 600 pacientes pediátricos tratados con sertralina, el perfil global de reacciones adversas fue por lo general muy similar al observado en los estudios en adultos. Se notificaron las siguientes reacciones adversas en los ensayos clínicos controlados (n=281 pacientes tratados con sertralina):

*Muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ): Cefalea (22%), insomnio (21%), diarrea (11%), y náuseas (15%).

*Frecuentes* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Dolor torácico, manía, pirexia, vómitos, anorexia, labilidad afectiva, agresión, agitación, nerviosismo, alteración de la atención, mareos, hipercinesia, migraña, somnolencia, temblor, deterioro visual, boca seca, dispepsia, pesadillas, fatiga, incontinencia urinaria, erupción, acné, epistaxis, flatulencia.

*Poco frecuentes* ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): prolongación del intervalo QT del ECG (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1), intento de suicidio, convulsiones, trastornos extrapiramidales, parestesia, depresión, alucinaciones, púrpura, hiperventilación, anemia, función hepática anormal, alanina aminotransferasa elevada, cistitis, herpes simple, otitis externa, dolor de oídos, dolor ocular, midriasis, malestar general, hematuria, erupción pustular, rinitis, lesión, peso disminuido, sacudidas musculares, sueños anormales, apatía, albuminuria, polaquiuria, poliuria, dolor de mama, trastorno menstrual, alopecia, dermatitis, trastorno de la piel, olor anormal de la piel, urticaria, bruxismo, sofocos.

*Frecuencia no conocida*: enuresis

### Efecto de clase

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

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9. Sobredosis**

##### *Toxicidad*

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

##### *Síntomas*

Los síntomas de sobredosis incluyen las reacciones adversas mediadas por la serotonina tales como somnolencia, trastornos gastrointestinales (p.ej. náuseas y vómitos), taquicardia, temblor, agitación y mareos. Se ha notificado coma aunque de forma menos frecuente.

Se ha notificado prolongación del QTc/*Torsade de Pointes* tras sobredosis de sertralina; por lo tanto, se recomienda monitorización de ECG en todas las ingestiones de sobredosis de sertralina (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1).

##### *Manejo*

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

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), código ATC: N06 AB06.

##### Mecanismo de acción

Sertralina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación neuronal *in vitro* de serotonina (5 HT) que potencia los efectos de la misma en animales. Sólo ejerce un efecto muy leve sobre la recaptación neuronal de noradrenalina y dopamina. A dosis clínicas, sertralina bloquea la captación de serotonina por las plaquetas humanas. Carece de actividad estimulante, sedante, anticolinérgica o cardiotoxica en animales. En ensayos clínicos controlados en voluntarios sanos, sertralina no produjo sedación y no interfirió con la función psicomotora. De acuerdo con esta acción inhibitoria selectiva de la recaptación de 5-HT, sertralina no potencia la actividad catecolaminérgica. Sertralina no presenta afinidad por los receptores muscarínicos (colinérgicos), serotoninérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos, receptores del GABA o de benzodiazepinas. La administración crónica de sertralina en animales se asoció con una disminución de la sensibilidad de los receptores noradrenérgicos cerebrales similar a la observada con otros medicamentos antidepressivos y antiobsesivos clínicamente eficaces.

Sertralina no ha demostrado potencial de abuso. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de predisposición de abuso relativo de sertralina, alprazolam y d-anfetamina en seres humanos, sertralina no produjo efectos subjetivos positivos indicativos de potencial de abuso. Por el contrario, los sujetos valoraron a alprazolam y a d-anfetamina de forma significativamente mayor que a placebo, en las medidas de adicción al medicamento, euforia y potencial de abuso. Sertralina no produjo ni la estimulación

ni la ansiedad asociada con d-anfetamina ni tampoco la sedación y la alteración psicomotora asociada con alprazolam. Sertralina no funciona como un potenciador positivo en monos rhesus entrenados para auto-administrarse cocaína, ni sustituye como estímulo discriminativo a d-anfetamina o pentobarbital en los monos rhesus.

## Eficacia clínica y seguridad

### Trastorno depresivo mayor

Se realizó un estudio en el que se incluyeron pacientes con depresión, no hospitalizados, que habían respondido al final de una fase inicial de tratamiento abierta con sertralina a dosis de 50-200 mg/ día. Estos pacientes (n=295) fueron aleatorizados para continuar durante 44 semanas en una fase doble ciego con sertralina 50-200 mg/día o placebo. Se observó una menor tasa de recaídas, estadísticamente significativa, en pacientes tratados con sertralina comparados con aquellos tratados con placebo. La dosis media para aquellos pacientes que completaron el estudio fue de 70 mg/día. El porcentaje de respondedores (definidos como aquellos pacientes que no sufrieron recaídas) fue de 83,4% para el brazo de sertralina y de 60,8% para el brazo placebo.

### Trastorno por estrés post-traumático (TEPT)

Resultados combinados de 3 ensayos de TEPT realizados en la población general mostraron una tasa de respuesta menor en hombres que en mujeres. En los dos estudios con resultados positivos realizados en población general, las tasas de respuesta a sertralina vs. placebo de hombres y mujeres fueron similares (mujeres: 57,2% vs 34,5%; hombres: 53,9% vs 38,2%). El número de pacientes, hombres y mujeres, en el conjunto de los estudios realizados en población general fue de 184 y 430 respectivamente y de ahí que los resultados en mujeres sean más robustos y que los de los hombres estuviesen asociados con otras variables basales (mayor consumo de sustancias, mayor duración, fuente de traumas, etc.) las cuales están correlacionadas con una disminución del efecto.

### Electrofisiología cardiaca

En un estudio específico para evaluar el QTc, realizado en estado estacionario con exposiciones supratrapéuticas con voluntarios sanos (tratados con 400 mg/día, dos veces la dosis diaria máxima recomendada), el límite superior del IC bilateral del 90% para la diferencia de la media de mínimos cuadrados del QTcF correspondiente en el tiempo entre sertralina y placebo (11,666 ms) fue mayor que el umbral predefinido de 10 ms en el punto temporal post-dosis de 4 horas. El análisis de la exposición-respuesta indicó una relación ligeramente positiva entre el QTcF y las concentraciones plasmáticas de sertralina [0,036 ms/(ng/ml);  $p < 0,0001$ ]. Según el modelo de respuesta a la exposición, el umbral para una prolongación del QTcF clínicamente significativa (es decir, que el IC del 90% previsto supere los 10 ms) es al menos 2,6 veces mayor que la  $C_{max}$  promedio (86 ng/ml) después de la dosis máxima de sertralina recomendada (200 mg/día) (ver secciones 4.4, 4.5, 4.8 y 4.9).

### Trastorno obsesivo compulsivo (TOC) en pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de sertralina (50-200 mg/día) se ha estudiado en el tratamiento de niños (6-12 años de edad) y adolescentes (13-17 años de edad) no deprimidos, con trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y que no estaban hospitalizados. Tras una semana de simple ciego con placebo, los pacientes fueron randomizados a recibir doce semanas de tratamiento con dosis flexibles de sertralina o placebo. Los niños (6-12 años de edad) comenzaron inicialmente con una dosis de 25 mg. Los pacientes randomizados a sertralina mostraron una mejoría significativamente superior que aquellos randomizados a placebo en las escalas de Yale-Brown para el trastorno obsesivo compulsivo en niños CY-BOCS ( $p = 0,005$ ), la escala global de obsesión-compulsión de los institutos de salud mental americanos (NIMH) ( $p = 0,019$ ), y la escala de impresión clínica global de mejoría (ICG-M) ( $p = 0,002$ ). Además, se observó una tendencia hacia una mejoría superior en el grupo de sertralina frente al de placebo en la escala de impresión clínica global de gravedad (ICG-G) ( $p = 0,089$ ). Para CY-BOCs, la puntuación media inicial, y el cambio respecto a estos valores en el grupo placebo fue de  $22,25 \pm 6,15$  y  $-3,4 \pm 0,82$ , respectivamente, mientras que para el grupo de sertralina, la puntuación media inicial, y el cambio respecto a estos valores fue de  $23,36 \pm 4,56$  y  $-6,8 \pm 0,87$ , respectivamente. En un análisis posterior, los respondedores, definidos como los pacientes con descenso en la escala CY-BOCS (medida primaria de eficacia) de un 25%, o superior, desde el nivel de

inicio hasta el nivel final, fueron un 53% de los pacientes tratados con sertralina frente a un 37% de los pacientes tratados con placebo ( $p=0,03$ ).

No existen estudios clínicos a largo plazo que evalúen la eficacia en esta población pediátrica.

#### Población pediátrica

No se dispone de datos en niños menores de 6 años de edad.

#### Estudio SPRITES de seguridad postcomercialización

Tras la aprobación, se realizó un estudio observacional de 941 pacientes con edades comprendidas entre los 6 y 16 años para evaluar la seguridad a largo plazo del tratamiento con sertralina (con y sin psicoterapia) comparada con la psicoterapia en la maduración cognitiva, emocional, física y puberal durante un máximo de 3 años. Este estudio se llevó a cabo en entornos de práctica clínica en niños y adolescentes con diagnósticos primarios de trastorno obsesivo compulsivo, depresión u otros trastornos de ansiedad y se evaluó la cognición [evaluada por la prueba Trails B y el Índice de Metacognición del Inventario de Calificación de la Conducta de la Función Ejecutiva (BRIEF), la regulación conductual/emocional (evaluada por el Índice de Regulación Conductual del BRIEF) y la maduración física/puberal (evaluada por la estatura/peso/índice de masa corporal (IMC) estandarizado y el estadio de Tanner)]. Sertralina está aprobada en la población pediátrica sólo para pacientes de 6 años o más con TOC (ver sección 4.1).

La estandarización de cada medida de resultado primaria basada en las normas de sexo y edad mostró que los resultados generales eran consistentes con el desarrollo normal. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las medidas de resultado primarias, a excepción del peso. Se observó un hallazgo estadísticamente significativo para el peso estandarizado en los análisis comparativos; sin embargo, la magnitud del cambio en el peso fue pequeña [de la media (DE) en las puntuaciones  $z$  estandarizadas  $<0,5$  DE]. Hubo una relación dosis-respuesta en el aumento de peso.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

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

Los alimentos no modifican significativamente la biodisponibilidad del concentrado para solución oral de sertralina.

### Distribución

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

### Biotransformación

Sertralina sufre un extenso metabolismo hepático de primer paso.

De acuerdo a los datos clínicos e *in vitro*, se puede concluir que sertralina se metaboliza por múltiples vías incluyendo CYP3A4, CYP2C19 (ver sección 4.5) y CYP2B6. *In vitro*, sertralina y su metabolito principal, desmetil-sertralina, son también sustratos de la glicoproteína P.

### Eliminación

La semivida de eliminación media de sertralina es de aproximadamente 26 horas (varía entre 22-36 horas). De acuerdo a la semivida de eliminación terminal, existe una acumulación de aproximadamente dos veces hasta alcanzar las concentraciones del estado estacionario, las cuales se alcanzan tras una semana de tratamiento con una única dosis diaria. La semivida de la N-desmetilsertralina varía entre 62 y 104 horas. Tanto sertralina como N-desmetilsertralina se metabolizan ampliamente en el hombre, y los metabolitos

resultantes se excretan en heces y orina en la misma proporción. Sólo una pequeña cantidad (<0,2%) de sertralina inalterada se excreta en la orina.

#### Linealidad/No linealidad

Sertralina muestra una farmacocinética proporcional a la dosis en el rango de 50 a 200 mg.

#### Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

##### Población pediátrica con TOC

La farmacocinética de sertralina ha sido estudiada en 29 pacientes pediátricos de entre 6-12 años de edad, y 32 pacientes adolescentes de entre 13-17 años de edad. A los pacientes se les fue ajustando gradualmente la dosis durante 32 días hasta 200 mg/día, bien con una dosis de inicio de 25 mg e incrementos de dosis, o con una dosis de inicio de 50 mg e incrementos sucesivos. La pauta de 25 mg y la de 50 mg fueron igualmente toleradas. Para la dosis de 200 mg, en el estado estacionario los niveles plasmáticos de sertralina en el grupo de 6-12 años fueron aproximadamente un 35% mayores que los observados en el grupo de 13-17 años y un 21% mayores que los observados en el grupo de referencia de adultos. En cuanto al aclaramiento, no hubo diferencias significativas entre chicos y chicas. Por tanto, en niños, especialmente con bajo peso corporal, se recomienda una dosis de inicio pequeña y unos incrementos de ajuste de dosis de 25 mg. Los adolescentes pueden ser dosificados como adultos.

##### Adolescentes y personas de edad avanzada

El perfil farmacocinético en adolescentes o personas de edad avanzada no difiere significativamente del de los adultos entre 18 y 65 años.

##### Insuficiencia hepática

En pacientes con daño hepático, la semivida de sertralina se prolonga y el AUC se encuentra aumentado en tres veces (ver secciones 4.2 y 4.4).

##### Insuficiencia renal

En pacientes con alteración renal moderada-grave, no hubo acumulación significativa de sertralina.

##### Farmacogenómica

Los niveles plasmáticos de sertralina fueron aproximadamente un 50% mayores en las personas que son metabolizadores lentos de CYP2C19 en comparación con aquellos que son metabolizadores rápidos. La relevancia clínica no está clara, y es necesario por tanto realizar el ajuste de dosis a los pacientes basándose en la respuesta clínica.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los estudios de toxicidad para la reproducción en animales no mostraron ningún indicio de teratogenicidad o efectos adversos sobre la fertilidad en machos. La toxicidad en el feto se debió probablemente a la toxicidad de la madre. La supervivencia post-natal de las crías y el peso corporal decreció sólo durante los primeros días tras el nacimiento. Sí hubo indicios de que la mortalidad post-natal prematura se debía a la exposición uterina tras el día 15 del embarazo. Los retrasos en el crecimiento post-natal observados en crías de madres tratadas se debieron probablemente a los efectos sobre las madres y por tanto el riesgo no se considera relevante en humanos.

Los datos obtenidos con roedores y no roedores no revelan efecto sobre la fertilidad.

#### *Estudios en animales jóvenes*

Se ha llevado a cabo un estudio toxicológico en ratas jóvenes en el que se administró sertralina de forma oral a ratas macho y hembra en el periodo postnatal de los días 21 al 56 (a dosis de 10, 40 u 80 mg/kg/día)

con una fase de recuperación sin administración que duró hasta el día 196 del periodo postnatal. Hubo retrasos en la maduración sexual en machos y hembras a diferentes niveles de dosis (machos a 80 mg/kg y hembras a  $\geq 10$  mg/kg), pero a pesar de este hallazgo no hubo efectos relacionados con la sertralina ni en machos ni en hembras en ninguna de las variables de la reproducción que fueron evaluadas. Además, en los días del 21 al 56 del periodo postnatal, se observó también deshidratación, cromorinorrea y una reducción en la ganancia media de peso corporal. Todos los efectos mencionados anteriormente atribuidos a la administración de sertralina revertieron en algún momento durante la fase de recuperación sin administración del estudio. La relevancia clínica de los efectos observados en ratas a las que se les administró sertralina no ha sido establecida.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Besitran comprimidos recubiertos con película:

*Núcleo del comprimido:*

Fosfato cálcico hidrogenado dihidrato (E341)  
Celulosa microcristalina (E460)  
Hidroxipropilcelulosa (E463)  
Almidón glicolato sódico (tipo A, de patata)  
Estearato de magnesio (E572)

*Película de recubrimiento:*

Opadry Blanco contiene:  
Dióxido de titanio (E171)  
Hipromelosa 2910, 3 mPas (E464)  
Hipromelosa 2910, 6 mPas (E464)  
Macrogol 400 (E1521)  
Polisorbato 80 (E433)

*Opadry Claro contiene:*

Hipromelosa 2910, 6 mPas (E464)  
Macrogol 400 (E1521)  
Macrogol 8000 (E1521)

Besitran concentrado para solución oral:

Glicerol (E422)  
Etanol  
Butilhidroxitolueno (E321)  
Levomentol

### 6.2. Incompatibilidades

Besitran comprimidos recubiertos con película:

No procede.

Besitran concentrado para solución oral:

Besitran concentrado para solución oral no debe mezclarse con otros líquidos aparte de los especificados en la sección 6.6.

### 6.3. Periodo de validez

Besitran comprimidos recubiertos con película:

5 años.

Besitran concentrado para solución oral:

3 años.

Una vez abierto: 28 días.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Besitran 50 mg comprimidos recubiertos con película:

Los comprimidos se presentan en blísteres de PVC/aluminio de 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 200, 294, 300 ó 500 comprimidos.

Los comprimidos se presentan en tiras de blister PVC/aluminio que contienen 30x1

Besitran 100 mg comprimidos recubiertos con película:

Los comprimidos se presentan en blísteres de PVC/aluminio de 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 200, 294, 300 ó 500 comprimidos.

Los comprimidos se presentan en tiras de blister PVC/aluminio que contienen 30x1

Besitran 20 mg/ml concentrado para solución oral:

Besitran 20 mg/ml está disponible en frascos de vidrio ámbar de 60 ml. El frasco contiene un tapón de rosca con cuentagotas calibrado.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Besitran comprimidos recubiertos con película:

Ninguna especial.

Besitran concentrado para solución oral:

El concentrado para solución oral de sertralina contiene 20 mg/ml de sertralina. Debe ser diluido antes de su uso.

Utilice el cuentagotas que se proporciona para retirar la cantidad requerida del concentrado oral y diluirla en aproximadamente 120 ml (*un vaso*) de agua, ginger-ale, refresco de limón/lima, limonada o zumo de naranja. No mezcle sertralina concentrado oral con un líquido diferente a los anteriormente mencionados. La dosis se debe tomar inmediatamente después de la dilución. No la prepare con antelación. A veces tras la mezcla, la solución puede parecer ligeramente turbia; esto es normal.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublín 15  
Dublín

Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BESITRAN 50 mg comprimidos recubiertos con película: 59.717  
BESITRAN 100 mg comprimidos recubiertos con película: 59.718  
BESITRAN 20 mg/ml concentrado para solución oral: 63.477

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Comprimidos recubiertos con película:  
Fecha de la primera autorización: 11 de marzo de 1993  
Fecha de renovación de la autorización: 23 de junio de 2014

Concentrado para solución oral:  
Fecha de la primera autorización: 23 de noviembre de 2000  
Fecha de renovación de la autorización: 23 de junio de 2014

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio 2025