

**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

**Sertralon® 50 mg Filmtabletten**  
**Sertralon® 100 mg Filmtabletten**

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

*Sertralon® 50 mg Filmtabletten:*  
 1 Filmtablette enthält  
 Sertralinhydrochlorid entsprechend  
 50 mg Sertralin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter  
 Wirkung: 18,81 mg Lactose/Filmtablette

*Sertralon® 100 mg Filmtabletten:*  
 1 Filmtablette enthält  
 Sertralinhydrochlorid entsprechend  
 100 mg Sertralin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter  
 Wirkung: 37,62 mg Lactose/Filmtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen  
 Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtabletten

*Sertralon® 50 mg Filmtabletten:*  
 Weiße, runde Filmtabletten mit einseitiger  
 Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen  
 geteilt werden.

*Sertralon® 100 mg Filmtabletten:*  
 Weiße, runde Filmtabletten mit einseitiger  
 Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen  
 geteilt werden.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Sertralin ist indiziert zur Behandlung  
 von:

- Episoden einer Major Depression.  
 Rezidivprophylaxe von Episoden einer  
 Major Depression
- Panikstörung, mit oder ohne Agoraphobie
- Zwangsstörung bei Erwachsenen  
 und pädiatrischen Patienten im Alter  
 von 6 bis 17 Jahren
- sozialer Angststörung
- posttraumatischer Belastungsstörung  
 (PTBS)

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Sertralin sollte einmal täglich morgens  
 oder abends eingenommen werden.

Die Sertralin-Filmtabletten können  
 unabhängig von den Mahlzeiten  
 eingenommen werden.

Initiale Behandlung

*Depression und Zwangsstörung*  
 Die Sertralin-Behandlung sollte mit  
 einer Anfangsdosis von 50 mg/Tag  
 begonnen werden.

*Panikstörung, PTBS und soziale Angststörung*

Die Therapie sollte mit 25 mg/Tag  
 eingeleitet und die Dosis nach 1 Woche  
 auf einmal täglich 50 mg erhöht werden.  
 Unter diesem Dosisschema verringerte  
 sich die Inzidenz der Nebenwirkungen,  
 die typischerweise bei Panikstörungen  
 in der frühen Behandlungsphase auftreten.

Titration

*Depression, Zwangsstörung, Panikstörung,  
 soziale Angststörung und PTBS*

Bei Patienten, die nicht auf eine Dosis  
 von 50 mg ansprechen, könnten  
 Dosissteigerungen von Nutzen sein.  
 Dosisänderungen sollten in 50-mg-  
 Schritten in Abständen von  
 mindestens 1 Woche bis zu einer  
 maximalen Tagesdosis von 200 mg  
 erfolgen. Wegen der 24-stündigen  
 Eliminationshalbwertszeit von  
 Sertralin sollten Dosisänderungen  
 nicht häufiger als einmal pro Woche  
 vorgenommen werden.

Zum Eintritt der therapeutischen  
 Wirkung kann es innerhalb von 7 Tagen  
 kommen. Allerdings lässt sich ein  
 therapeutisches Ansprechen meist erst  
 nach einem längeren Zeitraum  
 nachweisen. Dies gilt insbesondere für  
 Zwangsstörungen.

Erhaltungstherapie

Während einer Langzeitbehandlung  
 sollte die niedrigste wirksame Dosis  
 verabreicht werden. Im Verlauf der  
 Behandlung muss, entsprechend dem  
 therapeutischen Ansprechen des  
 Patienten, die Dosis gegebenenfalls  
 angepasst werden.

Depression

Eine Langzeitbehandlung kann sich  
 auch zur Rezidivprophylaxe von  
 Episoden einer Major Depression (MDE)  
 eignen. Meist entspricht die zur  
 Rezidivprophylaxe von Episoden einer  
 Major Depression empfohlene  
 Dosis derjenigen, die während der  
 akuten Episode verwendet wird.  
 Depressive Patienten sollten über eine  
 ausreichende Zeitspanne von  
 mindestens 6 Monaten behandelt  
 werden, um sicherzustellen, dass sie  
 beschwerdefrei sind.

Panikstörung und Zwangsstörung

Die Fortsetzung der Behandlung bei  
 Panikstörung und Zwangsstörung ist

in regelmäßigen Abständen zu  
 überprüfen, da eine Rückfallprophylaxe  
 bei diesen Erkrankungen nicht nachgewiesen  
 wurde.

Pädiatrische Patienten

*Kinder und Jugendliche mit Zwangsstörung*

13 – 17 Jahre: Initial 50 mg einmal  
 täglich.

6 – 12 Jahre: Initial 25 mg einmal  
 täglich. Nach 1 Woche kann die  
 Dosierung auf 50 mg einmal täglich  
 erhöht werden.

Die weiteren Dosen können bei unzureichendem  
 Ansprechen nach Bedarf über einen  
 Zeitraum von mehreren Wochen in  
 Schritten von jeweils 50 mg gesteigert  
 werden. Die maximale Tagesdosis beträgt  
 200 mg. Bei einer Steigerung der Dosis  
 auf über 50 mg sollte allerdings das im  
 Vergleich zu Erwachsenen generell  
 niedrigere Körpergewicht von Kindern  
 berücksichtigt werden. Zwischen den  
 einzelnen Dosisänderungen sollten  
 Abstände von mindestens 1 Woche  
 eingehalten werden.

Die Wirksamkeit bei der Behandlung  
 von Episoden einer Major Depression  
 bei Kindern ist nicht belegt.

Für Kinder unter 6 Jahren liegen keine  
 Daten vor (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten sollte die  
 Dosierung vorsichtig erfolgen, da sie ein  
 höheres Risiko für die Entstehung  
 einer Hyponatriämie aufweisen (siehe  
 Abschnitt 4.4).

Anwendung bei eingeschränkter Leberfunktion

Bei der Anwendung von Sertralin bei  
 Patienten mit Lebererkrankung ist  
 Vorsicht geboten. Bei Funktionsstörungen  
 der Leber sollte eine niedrigere  
 Dosis gewählt oder die Dosen in  
 größeren Intervallen verabreicht  
 werden (siehe Abschnitt 4.4). Sertralin  
 sollte bei schwerer Leberfunktionsstörung  
 nicht eingesetzt werden, da hierzu  
 keine klinischen Daten vorliegen (siehe  
 Abschnitt 4.4).

Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter  
 Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung  
 erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Absetzsymptome bei Beendigung einer Sertralin-Behandlung

Ein plötzliches Absetzen sollte  
 vermieden werden. Bei Beendigung  
 einer Behandlung mit Sertralin sollte

die Dosis über einen Zeitraum von mindestens 1 bis 2 Wochen schrittweise reduziert werden, um das Risiko von Absetzsymptomen zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Falls nach Dosisverringern oder Absetzen des Arzneimittels stark beeinträchtigende Absetzsymptome auftreten, sollte erwogen werden, die zuletzt verordnete Dosis erneut einzunehmen, um diese dann nach Anweisung des Arztes in nunmehr kleineren Schritten zu reduzieren.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Die gleichzeitige Anwendung mit irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) ist kontraindiziert, da die Gefahr eines Serotonin-Syndroms, mit Symptomen wie z. B. Agitiertheit, Tremor und Hyperthermie, besteht. Die Behandlung mit Sertralin darf frühestens 14 Tage nach Beendigung der Behandlung mit einem irreversiblen MAO-Hemmer begonnen werden. Sertralin muss mindestens 7 Tage vor Beginn der Behandlung mit einem irreversiblen MAO-Hemmer abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Einnahme von Pimozid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

**Serotonin-Syndrom (SS) oder malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)**  
Die Entwicklung potenziell lebensbedrohender Syndrome wie das Serotonin-Syndrom (SS) oder das maligne neuroleptische Syndrom (MNS) wurde bei selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) einschließlich der Behandlung mit Sertralin berichtet. Das Risiko für das Serotonin-Syndrom oder MNS bei SSRIs ist erhöht bei gleichzeitiger Anwendung serotonerger Arzneimittel (einschließlich Triptanen), bei Arzneimitteln, die den Serotoninmetabolismus beeinträchtigen (einschließlich MAO-Hemmern wie z. B. Methylenblau) sowie bei Antipsychotika und anderen Dopaminantagonisten. Die Patienten sollten hinsichtlich der Entstehung von Anzeichen und Symptomen des Serotonin-Syndroms und des MNS überwacht werden (siehe Abschnitt 4.3).

**Umstellung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Antidepressiva oder Arzneimitteln zur Behandlung der Zwangsstörung**  
Daten aus kontrollierten Studien zum optimalen Zeitpunkt der Umstellung von SSRIs, Antidepressiva oder Arzneimitteln zur Behandlung der Zwangsstörung auf Sertralin liegen nur begrenzt vor. Eine Umstellung insbesondere von langwirkenden Substanzen wie z. B. Fluoxetin sollte daher mit Vorsicht und nach sorgfältigem ärztlichen Ermessen erfolgen.

**Andereserotonerge Arzneimittel, wie z. B. Tryptophan, Fenfluramin und 5-HT-Agonisten**

Die gleichzeitige Gabe von Sertralin und anderen Arzneimitteln, die die Wirkung der serotonergen Neurotransmission verstärken, wie z. B. Tryptophan, Fenfluramin oder 5-HT-Agonisten, oder dem pflanzlichen Arzneimittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) sollte mit Vorsicht erfolgen und aufgrund des pharmakodynamischen Interaktionspotenzials möglichst vermieden werden.

**Aktivierung von Hypomanie oder Manie**

Bei einem kleinen Teil der Patienten, die zugelassene Antidepressiva und Arzneimittel zur Behandlung der Zwangsstörung einschließlich Sertralin erhielten, wurden manische/hypomanische Symptome berichtet. Vorsicht ist daher bei der Anwendung von Sertralin bei Patienten mit anamnestisch bekannter Manie/Hypomanie geboten. Eine engmaschige Überwachung durch den Arzt ist erforderlich. Tritt ein Patient in eine manische Phase, sollte die Sertralin-Therapie abgebrochen werden.

**Schizophrenie**

Bei schizophrenen Patienten können sich psychotische Symptome verschlimmern.

**Krampfanfälle**

Unter Sertralin-Therapie kann es zu epileptischen Anfällen kommen. Sertralin sollte bei Patienten mit instabiler Epilepsie nicht und bei solchen mit kontrollierter Epilepsie nur unter sorgfältiger Überwachung gegeben werden. Beim Auftreten eines epileptischen Anfalls sollte die Sertralin-Therapie abgebrochen werden.

**Suizid / Suizidgedanken / Suizidversuche oder klinische Verschlechterung**

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbst-

schädigendem Verhalten und Suizid (suizidbezogene Ereignisse) verbunden. Dieses Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Sertralin verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für suizidbezogene Ereignisse einhergehen. Zusätzlich können diese Erkrankungen zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten. Daher sollten bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Metaanalyse von placebokontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

**Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren**

Sertralin sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, mit Ausnahme von Patienten mit Zwangsstörungen im Alter von 6 bis 17 Jahren, angewendet

werden. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggression, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. Sollte aufgrund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient in Hinblick auf das Auftreten suizidaler Symptome sorgfältig zu überwachen. Darüber hinaus fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung. Bei einer Langzeittherapie muss der Arzt die pädiatrischen Patienten diesbezüglich überwachen.

*Ungewöhnliche Blutungen / Hämorrhagien*

Bei Einnahme von SSRIs wurde über ungewöhnliche Hautblutungen wie Ekchymosen und Purpura und andere Blutungsereignisse wie gastrointestinale oder gynäkologische Blutungen berichtet. Vorsicht ist bei der Einnahme von SSRIs geboten, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit bekannten Auswirkungen auf die Blutplättchenfunktion (z. B. Antikoagulanzen, atypische Psychopharmaka und Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR]) sowie bei Patienten mit Blutungsstörungen in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.5).

*Hyponatriämie*

Hyponatriämie kann infolge einer Behandlung mit SSRIs oder SNRIs einschließlich Sertralin auftreten. In vielen Fällen scheint dies auf ein Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH) zurückzuführen zu sein. Fälle von Serum-Natriumspiegeln unter 110 mmol/l wurden berichtet.

Bei älteren Patienten, die mit SSRIs und SNRIs behandelt werden, kann ein höheres Risiko für die Entstehung einer Hyponatriämie bestehen. Patienten, die Diuretika einnehmen oder die aus anderen Gründen eine Hypovolämie aufweisen, können ebenfalls stärker gefährdet sein (siehe „Anwendung bei älteren Patienten“). Bei Patienten mit einer symptomatischen Hyponatriämie ist das Absetzen von Sertralin in Betracht zu ziehen und eine geeignete Behand-

lung einzuleiten. Die Symptomatik der Hyponatriämie umfasst Kopfschmerzen, Konzentrationserschwierigkeiten, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Verwirrtheit, Schwäche und Gleichgewichtsstörung, was zu Stürzen führen kann. Zur Symptomatik schwererer und/oder akuter Fälle gehören Halluzinationen, Synkope, Krampfanfälle, Koma, Atemstillstand und Tod.

*Absetzsymptome bei Beendigung einer Sertralin-Behandlung*

Absetzsymptome treten bei einer Beendigung der Behandlung häufig auf, besonders wenn die Behandlung plötzlich abgebrochen wird (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Prüfungen wurden Absetzsymptome nach Absetzen von Sertralin bei 23 % der Patienten beobachtet, im Vergleich zu 12 % bei Patienten, die die Behandlung mit Sertralin fortsetzten.

Das Risiko von Absetzreaktionen kann von mehreren Faktoren abhängen, einschließlich Dauer der Behandlung, Dosis und Geschwindigkeit der Dosisreduktion. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern und Kopfschmerzen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer, bei einigen Patienten können sie jedoch schwer ausgeprägt sein. Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach Absetzen der Behandlung auf, aber in sehr seltenen Fällen wurde von solchen Symptomen auch nach unbeabsichtigtem Auslassen einer Dosis berichtet. Im Allgemeinen bilden sich diese Symptome von selbst zurück und klingen innerhalb von 2 Wochen ab. Bei einigen Personen können sie jedoch auch länger anhalten (2 bis 3 Monate oder länger). Es wird daher empfohlen, bei einer Beendigung der Behandlung mit Sertralin die Dosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten schrittweise zu reduzieren, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten (siehe Abschnitt 4.2).

*Akathisie / psychomotorische Unruhe*

Die Anwendung von Sertralin wurde mit der Entwicklung von Akathisie in Verbindung gebracht, die charakterisiert ist durch eine subjektiv unangenehme oder als quälend erlebte Ruhelosigkeit und Bewegungsdrang, oft begleitet von einer Unfähigkeit, stillzusitzen oder stillzustehen. Dies tritt

am ehesten während der ersten Behandlungswochen auf. Für Patienten, bei denen solche Symptome auftreten, kann eine Dosiserhöhung schädlich sein.

*Leberfunktionsstörung*

Sertralin unterliegt einer intensiven Metabolisierung in der Leber. Eine Pharmakokinetikstudie mit wiederholter Gabe bei Personen mit leichter, stabiler Zirrhose zeigte eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit und etwa um das 3-Fache höhere AUC und C<sub>max</sub> im Vergleich zu Lebergesunden. Zwischen beiden Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede bei der Plasmaproteinbindung beobachtet. Bei der Anwendung von Sertralin bei Patienten mit Lebererkrankungen ist Vorsicht geboten. Wenn Sertralin bei Patienten mit Leberfunktionsstörung angewendet wird, sollte eine Verringerung der Dosierung bzw. Verlängerung des Einnahmeintervalls in Betracht gezogen werden. Sertralin sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

*Nierenfunktionsstörung*

Aufgrund der ausgeprägten Metabolisierung wird nur ein unwesentlicher Teil von Sertralin unverändert über den Urin eliminiert. In Studien bei Patienten mit leichter bis mäßiger (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) oder mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 10 bis 29 ml/min) unterschieden sich nach mehrmaliger Gabe die pharmakokinetischen Parameter (AUC<sub>0-24</sub> und C<sub>max</sub>) nicht signifikant von denen bei Nierengesunden. Die Sertralin-Dosierung muss nicht entsprechend dem Grad der Nierenfunktionsstörung angepasst werden.

*Anwendung bei älteren Patienten*

Über 700 ältere Patienten (> 65 Jahre) nahmen an klinischen Studien teil. Die Art und die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse waren bei älteren und jüngeren Patienten ähnlich. SSRIs oder SNRIs einschließlich Sertralin wurden allerdings mit Fällen von klinisch signifikanter Hyponatriämie bei älteren Patienten in Verbindung gebracht, bei denen das Risiko dieses unerwünschten Ereignisses erhöht sein könnte (siehe Hyponatriämie in Abschnitt 4.4).

*Diabetes*

Bei Diabetikern kann eine Behandlung mit einem SSRI die Blutzuckereinstellung verändern. Eine Anpas-

sung der Dosierung von Insulin und/oder des oralen Antidiabetikums kann notwendig werden.

*Elektrokrampftherapie (EKT)*

Es liegen keine klinischen Studien zu den Risiken oder Nutzen der kombinierten Anwendung von EKT und Sertralinal vor.

*Grapefruitsaft*

Die Einnahme von Sertralinal mit Grapefruitsaft wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

*Beeinträchtigung von Urintests*

Bei Patienten, die Sertralinal eingenommen haben, wurden bei Urin-Immuntests falsch-positive Testergebnisse auf Benzodiazepine berichtet. Grund dafür ist die fehlende Spezifität der Immuntests. Solche falsch-positiven Testergebnisse können über mehrere Tage nach dem Absetzen der Sertralinal-Therapie erwartet werden. Bestätigende Untersuchungen wie z. B. Gaschromatographie / Massenspektrometrie differenzieren Sertralinal und Benzodiazepine.

*Engwinkelglaukom*

SSRIs einschließlich Sertralinal können einen Einfluss auf die Pupillengröße haben, der in einer Mydriasis resultiert. Vor allem bei prädisponierten Patienten kann dieser mydriatische Effekt zur Verengung des Augenwinkels führen, wodurch der Augeninnendruck steigen und sich ein Engwinkelglaukom entwickeln kann. Daher ist bei Patienten mit einem Engwinkelglaukom oder einem Glaukom in der Vorgeschichte Vorsicht geboten.

*Lactose-Intoleranz*

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Sertralonal® nicht einnehmen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Kontraindiziert

*Monoaminoxidase-Hemmer*

*Irreversible MAO-Hemmer (z. B. Selegilin)*

Sertralinal darf nicht zusammen mit irreversiblen MAO-Hemmern, wie z. B. Selegilin, gegeben werden. Die Behandlung mit Sertralinal darf nicht vor Ablauf von mindestens 14 Tagen nach Beendigung der Behandlung mit einem irreversiblen MAO-Hemmer begonnen werden. Sertralinal muss mindestens 7 Tage vor Beginn der Behandlung mit einem irreversiblen

MAO-Hemmer abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

*Reversible selektive MAO-Hemmer (Moclobemid)*

Wegen der Gefahr eines Serotonin-Syndroms sollte Sertralinal nicht mit einem reversiblen und selektiven MAO-Hemmer, wie z. B. Moclobemid, kombiniert werden. Nach der Behandlung mit einem reversiblen MAO-Hemmer kann vor dem Beginn der Sertralinal-Therapie eine kürzere Auswaschphase als 14 Tage gewählt werden. Es wird empfohlen, Sertralinal mindestens 7 Tage vor Beginn der Behandlung mit einem reversiblen MAO-Hemmer abzusetzen (siehe Abschnitt 4.3).

*Reversible nichtselektive MAO-Hemmer (Linezolid)*

Das Antibiotikum Linezolid ist ein schwach reversibler und nichtselektiver MAO-Hemmer. Es sollte Patienten, die mit Sertralinal behandelt werden, nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten, die kürzlich die Therapie mit einem MAO-Hemmer (z. B. Methylenblau) abgebrochen und mit Sertralinal weitergeführt oder Sertralinal vor der Weiterbehandlung mit einem MAO-Hemmer abgesetzt haben, wurden schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet. Dazu zählten Tremor, Myoklonus, Diaphoresis, Übelkeit, Erbrechen, Hautrötung, Benommenheit und Hyperthermie mit Erscheinungen ähnlich einem malignen neuroleptischen Syndrom, Krämpfe und Todesfälle.

*Pimozid*

In einer Studie wurden nach einer niedrigen Einmaldosis Pimozid (2 mg) um etwa 35 % erhöhte Pimozid-Spiegel beobachtet. Diese erhöhten Spiegel waren nicht mit Veränderungen im EKG verbunden. Der Mechanismus der Wechselwirkung ist unbekannt. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite von Pimozid ist die gleichzeitige Einnahme von Sertralinal und Pimozid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Gabe mit Sertralinal wird nicht empfohlen.

*ZNS-Depressiva und Alkohol*

Die Wirkung von Alkohol, Carbamazepin, Haloperidol oder Phenytoin auf die kognitive und psychomotorische Leistungsfähigkeit bei Gesunden wurde durch gleichzeitige Einnahme von 200 mg Sertralinal pro Tag nicht verstärkt; dennoch wird

Alkoholkonsum während der Therapie mit Sertralinal nicht empfohlen.

*Andere serotonerge Arzneimittel*

Siehe Abschnitt 4.4.

Vorsicht ist auch bei der Anwendung von Fentanyl während einer Vollnarkose oder zur Behandlung chronischer Schmerzen geboten.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen

*Lithium*

Bei gleichzeitiger Einnahme von Lithium und Sertralinal zeigte sich in einer placebokontrollierten Studie bei Gesunden keine signifikante Veränderung der Pharmakokinetik von Lithium, jedoch zeigte sich eine höhere Inzidenz von Tremor im Vergleich zu den Personen, die Placebo erhielten, was auf eine mögliche pharmakodynamische Interaktion hinweist. Bei gleichzeitiger Gabe von Sertralinal und Lithium sollten die Patienten entsprechend überwacht werden.

*Phenytoin*

Die langfristige Gabe von 200 mg Sertralinal pro Tag zeigte in einer placebokontrollierten Studie bei Gesunden keine klinisch signifikante Hemmung des Metabolismus von Phenytoin. Dennoch sollten die Plasmakonzentrationen von Phenytoin nach Beginn einer Sertralinal-Therapie kontrolliert werden und gegebenenfalls eine angemessene Anpassung der Phenytoin-Dosis erfolgen, da einige Fälle von hoher Phenytoin-Exposition unter Sertralinal berichtet wurden. Die gleichzeitige Gabe von Phenytoin kann zudem die Plasmaspiegel von Sertralinal verringern. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass andere CYP3A4-Induktoren wie z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Johanniskraut oder Rifampicin eine Verringerung der Plasmaspiegel von Sertralinal verursachen können.

*Triptane*

Nach der Gabe von Sertralinal und Sumatriptan wurde in der Anwendung nach Markteinführung in seltenen Fällen über Schwäche, Hyperreflexie, Inkoordination, Verwirrtheit, Angst und Agitiertheit berichtet. Die Symptome eines Serotonin-Syndroms können auch bei anderen Arzneimitteln aus der gleichen Klasse (Triptane) auftreten. Wenn die gleichzeitige Gabe von Sertralinal und Triptanen klinisch erforderlich ist, sollte der Patient entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

*Warfarin*

Bei gleichzeitiger Gabe von 200 mg Sertralin pro Tag und Warfarin zeigte sich eine geringfügige, aber statistisch signifikante Erhöhung der Prothrombinzeit, was in einigen seltenen Fällen zu einem Ungleichgewicht des INR-Wertes führen kann. Daher sollte die Prothrombinzeit sorgfältig kontrolliert werden, wenn eine Therapie mit Sertralin begonnen bzw. beendet wird.

*Sonstige Arzneimittelwechselwirkungen (Digoxin, Atenolol, Cimetidin)*

Die gleichzeitige Verabreichung mit Cimetidin verursachte eine erhebliche Abnahme der Eliminationsrate von Sertralin. Die klinische Bedeutung dieser Veränderungen ist nicht bekannt. Sertralin zeigte keinen Effekt auf die betaadrenerge Blockade Wirkung von Atenolol, ebenso wenig zeigten sich bei der Gabe von 200 mg Sertralin pro Tag Interaktionen mit Digoxin.

*Arzneimittel, die die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen*

Das Blutungsrisiko kann erhöht sein, wenn Arzneimittel, die die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen (beispielsweise NSAR, Acetylsalicylsäure und Ticlopidin) oder andere Arzneimittel, die das Blutungsrisiko steigern könnten, gleichzeitig mit SSRIs, einschließlich Sertralin, gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

*Durch Cytochrom P450 metabolisierte Wirkstoffe*

Sertralin kann CYP2D6 leicht bis mäßig hemmen. Die Langzeitgabe von 50 mg Sertralin pro Tag führte zu einer moderaten Erhöhung (im Mittel 23 bis 37 %) der Steady-State-Plasmaspiegel von Desipramin (einem Marker der CYP2D6-Isoenzym-Aktivität). Klinisch relevante Interaktionen mit anderen CYP2D6-Substraten mit enger therapeutischer Breite, beispielsweise Antiarrhythmika der Klasse 1C wie Propafenon und Flecainid, trizyklische Antidepressiva und typische Psychopharmaka, können auftreten und sind insbesondere bei höheren Sertralin-Dosierungen zu beobachten.

CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und CYP1A2 werden durch Sertralin nicht in klinisch signifikantem Ausmaß gehemmt. Das konnte in In-vivo-Interaktionsstudien mit CYP3A4-Substraten (endogenes Kortison, Carbamazepin, Terfenadin, Alprazolam), mit dem CYP2C19-Substrat Diazepam und den CYP2C9-Sub-

straten Tolbutamid, Glibenclamid und Phenytoin gezeigt werden. In-vitro-Studien zeigen, dass Sertralin nur ein geringes oder kein Potenzial zur Hemmung von CYP1A2 besitzt.

In einer Crossover-Studie an 8 gesunden japanischen Personen erhöhten 3 Gläser Grapefruitsaft täglich die Plasmaspiegel von Sertralin um ca. 100 %. Daher sollte die Aufnahme von Grapefruitsaft während der Behandlung mit Sertralin vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Basierend auf einer Interaktionsstudie mit Grapefruitsaft kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gleichzeitige Einnahme von Sertralin und starken CYP3A4-Hemmern wie z. B. Proteaseinhibitoren, Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon einen noch größeren Anstieg der Sertralin-Exposition verursachen kann. Dies gilt auch für moderate CYP3A4-Hemmer wie z. B. Aprepitant, Erythromycin, Fluconazol, Verapamil und Diltiazem. Die Einnahme starker CYP3A4-Hemmer sollte während der Sertralin-Therapie vermieden werden.

Im Vergleich zu schnellen Metabolisierern sind bei langsamen CYP2C19-Metabolisierern die Plasmaspiegel von Sertralin um etwa 50 % erhöht (siehe Abschnitt 5.2). Wechselwirkungen mit starken CYP2C19-Hemmern wie z. B. Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Fluoxetin und Fluvoxamin können nicht ausgeschlossen werden.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

*Schwangerschaft*

Kontrollierte klinische Studien bei Schwangeren wurden nicht durchgeführt. Eine umfangreiche Datenlage liefert jedoch keine Hinweise, dass Sertralin zu angeborenen Missbildungen führt. In tierexperimentellen Studien wurden Auswirkungen auf die Reproduktion gezeigt. Diese sind wahrscheinlich auf die durch die pharmakodynamische Wirkung der Substanz bedingte Toxizität bei der Mutter und/oder die direkte pharmakodynamische Wirkung der Substanz auf den Fötus zurückzuführen (siehe Abschnitt 5.3).

Bei einigen Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Sertralin eingenommen hatten, wurden ähnliche Symptome wie nach Absetzen von Sertralin beobachtet.

Dieses Phänomen wurde auch unter anderen selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) beobachtet. Die Einnahme von Sertralin während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Zustand der Patientin lässt einen Nutzen der Behandlung erwarten, der das potenzielle Risiko übertrifft.

Neugeborene, deren Mütter Sertralin bis in spätere Stadien der Schwangerschaft, insbesondere bis ins 3. Trimenon, angewendet haben, sollten beobachtet werden. Folgende Symptome beim Neugeborenen können auftreten, wenn die Mutter Sertralin in späteren Stadien der Schwangerschaft anwendet: Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krampfanfälle, Instabilität der Körpertemperatur, Schwierigkeiten beim Füttern, Erbrechen, Hypoglykämie, erhöhter / erniedrigter Muskeltonus, Hyperreflexie, Tremor, Muskelzittern, Reizbarkeit, Lethargie, anhaltendes Weinen, Somnolenz und Schlafstörungen. Diese Symptome könnten sowohl auf serotonerge Wirkungen als auch auf Entzugssymptome zurückzuführen sein. In den meisten Fällen setzen diese Symptome unmittelbar oder bald (< 24 Stunden) nach der Geburt ein.

Daten aus epidemiologischen Studien deuten darauf hin, dass die Anwendung von Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) in der Schwangerschaft, insbesondere im späten Stadium einer Schwangerschaft, das Risiko für das Auftreten einer primären pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN, auch persistierende pulmonale Hypertonie genannt) erhöhen kann. Das beobachtete Risiko lag bei etwa 5 Fällen pro 1000 Schwangerschaften. In der Gesamtbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von PPHN pro 1000 Schwangerschaften auf.

*Stillzeit*

Veröffentlichte Daten zu Sertralin-Spiegeln in der Muttermilch zeigen, dass kleine Mengen an Sertralin und dessen Metabolit N-Desmethyl-Sertralin in die Muttermilch ausgeschieden werden. Generell wurden vernachlässigbare bis nicht messbare Sertralin-Spiegel im kindlichen Serum ermittelt, ausgenommen bei einem Säugling, dessen Serumspiegel etwa 50 % des mütterlichen Spiegels betrug (eine Auswirkung auf die Gesundheit zeigte sich bei diesem Säugling allerdings nicht). Bisher wurden keine gesundheitsschädlichen Nebenwirkungen bei Säuglingen berich-

tet, deren Mütter Sertralin während der Stillzeit anwenden; ein Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Die Einnahme von Sertralin in der Stillzeit wird nicht empfohlen, es sei denn, der behandelnde Arzt beurteilt den Nutzen der Behandlung höher als das Risiko.

*Fertilität*

Tierexperimentelle Studien zeigten keinen Einfluss von Sertralin auf die Fertilitätsparameter (siehe Abschnitt 5.3).

Fallberichte in Zusammenhang mit einigen SSRIs haben gezeigt, dass die Wirkung auf die Spermienqualität beim Menschen reversibel ist. Ein Einfluss auf die Fertilität beim Menschen wurde bislang nicht beobachtet.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Klinisch-pharmakologische Studien haben gezeigt, dass Sertralin keinen Einfluss auf die psychomotorische

Leistungsfähigkeit hat. Da Psychopharmaka jedoch die psychischen oder physischen Fähigkeiten für potenziell gefährliche Aufgaben wie das Führen eines Fahrzeuges oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können, sollten die Patienten zu entsprechender Vorsicht angehalten werden.

**4.8 Nebenwirkungen**

Übelkeit wird als häufigste Nebenwirkung berichtet. Bei der Behandlung der sozialen Angststörung kam es bei 14 % der Männer unter Sertralin im Vergleich zu 0 % der Männer unter Placebo zu Sexualstörungen (Ejakulationsversagen). Die Nebenwirkungen sind dosisabhängig und gehen bei fortdauernder Behandlung meist zurück.

Das Profil der Nebenwirkungen, das häufig im Rahmen von doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit Zwangsstörung, Panikstörung, PTBS und sozialer

Angststörung beobachtet wurde, war ähnlich dem, welches in klinischen Prüfungen bei Patienten mit Depression ermittelt wurde.

Tabelle 1 listet Nebenwirkungen auf, die nach der Markteinführung (Inzidenz unbekannt) und in placebo-kontrollierten klinischen Prüfungen (mit insgesamt 2542 Patienten unter Sertralin-Behandlung und 2145 unter Placebo) bei Depression, Zwangsstörung, Panikstörung, PTBS und sozialer Angststörung beobachtet wurden.

Die Intensität und Inzidenz einiger der in Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen kann bei fortgesetzter Behandlung abnehmen und führt in der Regel nicht zur Beendigung der Therapie.

siehe Tabelle 1 auf Seite 7 ff

Tabelle 1: Nebenwirkungen  
 Inzidenz von Nebenwirkungen aus placebokontrollierten klinischen Prüfungen bei Depression, Zwangsstörung, Panikstörung, PTBS und sozialer Angststörung.  
 Gepoolte Analyse und Daten seit Markteinführung (Inzidenz unbekannt).

<b>Sehr häufig</b> (≥ 1/10)	<b>Häufig</b> (≥ 1/100 bis < 1/10)	<b>Gelegentlich</b> (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	<b>Selten</b> (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	<b>Sehr selten</b> (< 1/10.000)	<b>Nicht bekannt</b> (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
	Pharyngitis	Infektion der oberen Atemwege, Rhinitis	Divertikulitis, Gastroenteritis, Otitis media		
<b>Gutartige und bösartige Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>					
			Neoplasie†		
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
			Lymphadenopathie		Leukopenie, Thrombozytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>					
					Anaphylaktoide Reaktion, allergische Reaktion, Allergie
<b>Endokrine Erkrankungen</b>					
					Hyperprolaktinämie, Hypothyreose und Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>					
	Anorexie, verstärkter Appetit*		Hypercholesterinämie, Hypoglykämie		Hyponatriämie, Diabetes mellitus, Hyperglykämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>					
Schlaflosigkeit (19 %)	Depression*, Depersonalisation, Albträume, Angst*, Agitiertheit*, Nervosität, verminderte Libido*, Bruxismus	Halluzination*, euphorische Stimmung*, Apathie, gestörtes Denken	Konversionsstörung, Arzneimittelabhängigkeit, psychotische Erkrankung*, Aggression*, Paranoia, Suizidgedanken / suizidales Verhalten***, Schlafwandeln, vorzeitiger Samenerguss		Paroniria
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>					
Schwindelgefühl (11 %), Sommolenz (13 %), Kopfschmerzen (21 %)*	Parästhesie*, Tremor, erhöhter Muskeltonus, Geschmacksveränderungen, Aufmerksamkeitsstörung	Konvulsion*, unwillkürliche Muskelkontraktionen*, gestörte Koordination, Hyperkinesie, Amnesie, Hypästhesie*, Sprachstörung, orthostatischer Schwindel, Migräne*	Koma*, Choreoathetose, Dyskinesie, Hyperästhesie, Sensibilitätsstörung		Bewegungsstörungen (einschließlich extrapyramidalen Symptome wie Hyperkinesie, erhöhter Muskeltonus, Dystonie, Zähneknirschen oder Gangstörungen), Synkope  Es wurden auch folgende Symptome berichtet, die in Verbindung mit dem Serotonin-Syndrom oder einem malignen neuroleptischen Syndrom stehen: Agitiertheit, Verwirrtheit, Diaphoresis, Diarrhoe, Fieber, Hypertonie, Rigidität und Tachykardie. In einigen Fällen traten diese Symptome zusammen mit dem gleichzeitigen Gebrauch von serotonergen Arzneimitteln auf. ...

Tabelle 1: Nebenwirkungen (FORTSETZUNG)  
 Inzidenz von Nebenwirkungen aus placebokontrollierten klinischen Prüfungen bei Depression, Zwangsstörung, Panikstörung, PTBS und sozialer Angststörung.  
 Gepoolte Analyse und Daten seit Markteinführung (Inzidenz unbekannt).

<b>Sehr häufig</b> (≥ 1/10)	<b>Häufig</b> (≥ 1/100 bis < 1/10)	<b>Gelegentlich</b> (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	<b>Selten</b> (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	<b>Sehr selten</b> (< 1/10.000)	<b>Nicht bekannt</b> (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>Augenerkrankungen</b>					
	Sehstörungen		Glaukom, Tränenflussstörung, Skotom, Diplopie, Photophobie, Hyphäma, Mydriasis*		Verändertes Sehvermögen, ungleiche Pupillen
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>					
	Tinnitus*	Ohrenscherzen			
<b>Herzkrankungen</b>					
	Palpitationen*	Tachykardie	Myokardinfarkt, Bradykardie, Herzkrankung		
<b>Gefäßerkrankungen</b>					
	Hitzewallung*	Hypertonie*, Hautrötung	Periphere Ischämie		Veränderte Blutungsneigung (wie Epistaxis, gastrointestinale Blutungen oder Hämaturie)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>					
	Gähnen*	Bronchospasmus*, Dyspnoe, Epistaxis	Laryngospasmus, Hyperventilation, Hypoventilation, Stridor, Dysphonie, Schluckauf		Interstitielle Lungenerkrankung
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>					
Diarrhoe (18 %), Übelkeit (24 %), Mundtrockenheit (14 %)	Abdominale Schmerzen*, Erbrechen*, Obstipation*, Dyspepsie, Blähungen	Ösophagitis, Dysphagie, Hämorrhoiden, vermehrter Speichelfluss, Zungenerkrankung, Aufstoßen	Meläna, Hämatochezie, Stomatitis, Zungengeschwür, Zahnerkrankung, Glossitis, Geschwürbildung im Mund		Pankreatitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>					
		Veränderte Leberfunktion	Schwere Leberstörungen (einschließlich Hepatitis, Gelbsucht und Lebersagen)		
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>					
Hautausschlag*, Hyperhidrose	Periorbitale Ödeme*, Purpura*, Alopezie*, kalter Schweiß, trockene Haut, Urtikaria*	Periorbitale Ödeme*, Purpura*, Alopezie*, kalter Schweiß, trockene Haut, Urtikaria*	Periorbitale Ödeme*, Purpura*, Alopezie*, kalter Schweiß, trockene Haut, Urtikaria*		Seltene Berichte schwerer unerwünschter Hautreaktionen: z. B. Stevens-Johnson-Syndrom und epidermale Nekrolyse, Angioödem, Gesichtsoedem, Lichtempfindlichkeit, Hautreaktion, Pruritus



Tabelle 1: Nebenwirkungen (FORTSETZUNG)  
 Inzidenz von Nebenwirkungen aus placebokontrollierten klinischen Prüfungen bei Depression, Zwangsstörung, Panikstörung, PTBS und sozialer Angststörung.  
 Gepoolte Analyse und Daten seit Markteinführung (Inzidenz unbekannt).

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>					
	Myalgie	Osteoarthritis, Muskelschwäche, Rückenschmerzen, Muskelzucken	Knochenkrankungen		Arthralgie, Muskelkrämpfe
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>					
		Nykturie, Harnverhalt*, Polyurie, Pollakisurie, Miktionsstörungen	Oligurie, Harninkontinenz*, verzögertes Wasserlassen		Enurese
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**</b>					
Ejakulationsversagen (14 %)	Sexualstörung, Erektionsstörung	Vaginalblutung, Sexualstörungen bei der Frau	Menorrhagie, atrophische Vulvovaginitis, Balanoposthitis, Genitalfluor, Priapismus*, Galaktorrhoe*		Gynäkomastie, Menstruationsstörungen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
Müdigkeit (10 %)*	Brustschmerz*	Unwohlsein*, Schüttelfrost, Fieber*, Asthenie*, Durst	Hernie, verminderte Arzneimittelverträglichkeit, Gangstörungen		Peripheres Ödem
<b>Untersuchungen</b>					
		Gewichtsabnahme*, Gewichtszunahme*	Erhöhte Alanin-Aminotransferase*, erhöhte Aspartat-Aminotransferase*, verändertes Sperma		Auffällige klinische Laborergebnisse, veränderte Thrombozytenfunktion, erhöhtes Serumcholesterin
<b>Verletzung und Vergiftung</b>					
			Verletzung		
<b>Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>					
			Vasodilatation		

Falls die Nebenwirkung bei Depression, Zwangsstörung, Panikstörung, PTBS und sozialer Angststörung auftrat, wurde die Organklasse laut den in den Depressionsstudien verwendeten Organsystemen neu eingestuft.

† Unter Sertralol wurde bei 1 Patienten eine Neoplasie berichtet, während in der Placebo-Gruppe kein Fall berichtet wurde.

\* Diese Nebenwirkungen traten auch nach der Markteinführung auf.

\*\* Der Nenner verwendet die Anzahl der Patienten dieses Geschlechts gruppenkombiniert: Sertralol (118 Männer, 1424 Frauen), Placebo (926 Männer, 1219 Frauen).

Betrifft nur 1- bis 12-wöchige Kurzzeitstudien bei Zwangsstörungen.

\*\*\* Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten während der Behandlung mit Sertralol oder kurz nach Absetzen der Therapie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

*Absetzsymptome bei Beendigung einer Sertralin-Behandlung*

Die Beendigung der Sertralin-Behandlung (insbesondere, wenn sie abrupt erfolgt) führt häufig zu Absetzsymptomen. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Agitiertheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor und Kopfschmerzen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer und gehen von selbst zurück, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein und/oder länger bestehen bleiben. Es wird daher geraten, die Dosis schrittweise auszuschieben, wenn eine Behandlung mit Sertralin nicht mehr erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

*Anwendung bei älteren Patienten*  
SSRIs oder SNRIs einschließlich Sertralin wurden mit Fällen von klinisch signifikanter Hyponatriämie bei älteren Patienten in Verbindung gebracht, bei denen das Risiko dieses unerwünschten Ereignisses erhöht sein könnte (siehe Abschnitt 4.4).

*Anwendung bei pädiatrischen Patienten*

Bei über 600 mit Sertralin behandelten Kindern und Jugendlichen glich das Gesamtprofil der Nebenwirkungen im Allgemeinen dem, das in Studien mit Erwachsenen beobachtet wurde. Die folgenden Nebenwirkungen wurden aus kontrollierten Studien berichtet (n = 281 mit Sertralin behandelte Patienten):

*Sehr häufig (≥ 1/10):*

Kopfschmerzen (22 %), Schlaflosigkeit (21 %), Diarrhoe (11 %) und Übelkeit (15 %).

*Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10):*

Brustschmerz, Manie, Fieber, Erbrechen, Anorexie, Affektlabilität, Aggression, Agitiertheit, Nervosität, Aufmerksamkeitsstörung, Schwindelgefühl, Hyperkinesie, Migräne, Somnolenz, Tremor, Sehstörungen, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Alpträume, Müdigkeit, Harninkontinenz, Hautausschlag, Akne, Epistaxis, Blähungen.

*Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100):*

Verlängertes QT-Intervall im EKG, Suizidversuch, Konvulsion, extrapyramidale Störungen, Parästhesie, Depression, Halluzination, Purpura, Hyperventilation, Anämie, veränder-

te Leberfunktion, erhöhte Alanin-Aminotransferase, Zystitis, Herpes simplex, Otitis externa, Ohrenschmerzen, Augenschmerzen, Mydriasis, Unwohlsein, Hämaturie, pustulöser Hautausschlag, Rhinitis, Verletzung, Gewichtsabnahme, Muskelzucken, ungewöhnliche Träume, Apathie, Albuminurie, Pollakisurie, Polyurie, Brustschmerzen, Menstruationsstörungen, Alopezie, Dermatitis, Hauterkrankung, veränderter Hautgeruch, Urtikaria, Bruxismus, Hautrötung.

*Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):*  
Enuresis.

*Klasseneffekte*

In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich mit Patienten durchgeführt wurden, die 50 Jahre oder älter waren, wurde bei denen, die mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) oder trizyklischen Antidepressiva (TCA) behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen beobachtet. Der Mechanismus, der zu diesem Risiko führt, ist nicht bekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

*Toxizität*

Der Sicherheitsspielraum von Sertralin hängt von der Patientengruppe und/oder der gleichzeitigen Medikation ab. Todesfälle traten bei Intoxikation mit Sertralin alleine oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln und/oder Alkohol auf. Daher sollte jede Überdosierung konsequent medizinisch behandelt werden.

*Symptome*

Symptome einer Überdosierung von Sertralin beinhalten Serotonin-vermittelte Nebenwirkungen wie Somnolenz, gastrointestinale Störungen (z. B. Übelkeit und Erbrechen), Tachykar-

die, Tremor, Agitiertheit und Schwindel. Seltener wurde Koma beobachtet.

*Behandlung*

Ein spezifisches Antidot für Sertralin ist nicht bekannt. Halten Sie die Atemwege frei mit ausreichender Ventilation und Sauerstoffversorgung, falls erforderlich. Aktivkohle, eventuell in Kombination mit einem Abführmittel, kann ebenso effektiv wie oder wirkungsvoller als eine Magenspülung sein und sollte bei der Behandlung einer Überdosierung in Betracht gezogen werden. Induziertes Erbrechen wird nicht empfohlen. Eine generelle Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktionen und Vitalzeichen sowie allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen sollten durchgeführt werden. Forcierte Diurese, Dialyse, Hämo-perfusion oder Austauschtransfusion sind aufgrund des großen Verteilungsvolumens von Sertralin wenig erfolgversprechend.

Eine Sertralin-Überdosierung kann das QT-Intervall verlängern. Daher wird bei einer Überdosierung eine Überwachung mittels EKG empfohlen.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs)  
ATC-Code: N06AB06

Sertralin hat sich in vitro als potenter und selektiver Hemmer der neuronalen Wiederaufnahme von Serotonin (5-HT) erwiesen, wodurch im Tiermodell dessen physiologische Wirkung verstärkt wurde. Es hat nur sehr schwache Effekte auf die neuronale Noradrenalin- oder Dopaminaufnahme. In klinischen Dosierungen hemmt Sertralin die Aufnahme von Serotonin in menschliche Thrombozyten. Sertralin hat sich in den tierexperimentellen Untersuchungen als frei von stimulierenden, sedierenden oder anticholinergen bzw. kardiotoxischen Effekten erwiesen. In kontrollierten Studien bei Gesunden zeigte Sertralin keine sedierenden Eigenschaften und veränderte nicht die psychomotorische Leistungsfähigkeit. Wegen seiner selektiven Hemmwirkung auf die 5-HT-Wiederaufnahme beeinflusst Sertralin die Katecholaminaktivität nicht. Sertralin zeigt keine Affinität zu Muskarin-(cholinergen), Serotonin-, Dopamin-, adrenergen, Histamin-, GABA- oder

Benzodiazepin-Rezeptoren. Wie auch bei anderen klinisch wirksamen Antidepressiva und Arzneimitteln zur Behandlung der Zwangsstörung war die chronische Verabreichung von Sertralin im Tiermodell mit einer Verminderung der Ansprechbarkeit zerebraler Noradrenalinrezeptoren verbunden.

Sertralin zeigte kein Missbrauchspotenzial. In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie zum diesbezüglichen Vergleich von Sertralin, Alprazolam und d-Amphetamin beim Menschen zeigte Sertralin keine positiven subjektiven Effekte, die auf ein Missbrauchspotenzial hindeuteten. Dagegen stufen die Studienteilnehmer sowohl Alprazolam als auch d-Amphetamin in Bezug auf die Parameter Drug-Liking, Euphorie und Missbrauchspotenzial als signifikant höher ein als Placebo. Sertralin führte nicht zu der Stimulation und Angst, die in Verbindung mit d-Amphetamin steht, oder zu der Sedierung und psychomotorischen Störung, die mit Alprazolam einhergeht. Sertralin wirkt nicht als positiver Verstärker bei Rhesusaffen, die auf die Selbstapplikation von Kokain trainiert wurden, noch wirkt es substituierend für d-Amphetamin oder Pentobarbital bei Rhesusaffen.

#### Klinische Prüfungen

##### *Episoden einer Major Depression*

Eine Studie untersuchte ambulante Patienten mit Depression, die am Ende einer zunächst 8-wöchigen offenen Behandlungsphase auf 50 – 200 mg Sertralin pro Tag angesprochen hatten. Diese Patienten (n = 295) erhielten randomisiert 44 weitere Wochen lang doppelblind entweder 50–200mg Sertralin pro Tag oder Placebo. In der Sertralin-Gruppe zeigte sich eine statistisch signifikant niedrigere Rezidivrate als in der Placebo-Gruppe. Patienten, die die Behandlung abschlossen, hatten eine mittlere Tagesdosis von 70 mg erhalten. Der Prozentsatz der Responder (definiert als diejenigen Patienten, die keinen Rückfall erlitten) betrug in der Sertralin- bzw. Placebo-Gruppe 83,4 % bzw. 60,8 %.

##### *Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS)*

Die kombinierten Daten der drei PTBS-Studien in der Allgemeinbevölkerung ergaben für die Männer eine niedrigere Ansprechrate als für die Frauen. In den beiden positiven Studien in der Allgemeinbevölkerung waren die Anzahl der Responder von Sertralin

vs. Placebo für Männer und Frauen vergleichbar (Frauen: 57,2 % vs. 34,5 %; Männer: 53,9 % vs. 38,2 %). Die Anzahl männlicher und weiblicher Patienten in den gepoolten Studien in der Allgemeinbevölkerung waren 184 bzw. 430, sodass die Ergebnisse bei den Frauen aussagekräftiger sind und mit den Männern andere Variablen in der Ausgangssituation in Zusammenhang gebracht wurden (häufigerer Substanzmissbrauch, längere Krankheitsdauer, Traumaauslöser u. a.), die mit einer verringerten Wirkung einhergehen.

##### *Pädiatrische Patienten mit Zwangsstörung*

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Sertralin (50 bis 200 mg/Tag) wurde bei der Behandlung von ambulant behandelten, nicht depressiven Kindern (im Alter von 6 bis 12 Jahren) und Jugendlichen (im Alter von 13 bis 17 Jahren) mit Zwangsstörung untersucht. Im Anschluss an eine 1-wöchige einfachblinde Therapieeinleitung mit Placebo wurden die Patienten randomisiert einer flexiblen, 12-wöchigen Dosierung von entweder Sertralin oder Placebo zugeordnet. Bei Kindern (6 bis 12 Jahre) wurde zunächst mit einer Anfangsdosis von 25 mg begonnen. Bei Patienten, die randomisiert Sertralin zugeordnet worden waren, kam es in Bezug auf folgende Skalen zu signifikant größeren Verbesserungen gegenüber den Patienten, die randomisiert Placebo erhielten: Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS (p = 0,005), NIMH Global Obsessive Compulsive Scale (p = 0,019) und CGI Improvement (p = 0,002). Darüber hinaus wurde auch in Bezug auf die CGI Severity-Skala bei der Sertralin-Gruppe ein Trend zu größerer Verbesserung verzeichnet als in der Placebo-Gruppe (p = 0,089). Für CY-BOCS lagen die mittleren Ausgangswerte und Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert in der Placebo-Gruppe bei 22,25 ± 6,15 bzw. -3,4 ± 0,82 und in der Sertralin-Gruppe bei 23,36 ± 4,56 bzw. -6,8 ± 0,87. Als Responder, definiert als Patienten mit einer mindestens 25 %igen Abnahme in Bezug auf CY-BOCS (primärer Wirksamkeitsparameter) von Studienbeginn (Baseline) bis zum Endpunkt, erwiesen sich in einer Post-hoc-Analyse 53 % der Patienten unter Sertralin gegenüber 37 % der Patienten unter Placebo (p = 0,03).

Für diese pädiatrische Population fehlen Langzeitdaten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Für Kinder unter 6 Jahre liegen keine Daten vor.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### *Resorption*

Sertralin zeigt dosisproportionale Pharmakokinetik über einen Bereich von 50 bis 200 mg. Beim Menschen werden nach einmal täglicher Einnahme von 50 bis 200 mg Sertralin über 14 Tage maximale Plasmaspiegel 4,5 bis 8,4 Stunden nach der täglichen Gabe erreicht.

Durch Nahrungszufuhr wird die Bioverfügbarkeit von Sertralin-Tabletten nicht signifikant beeinflusst.

### *Verteilung*

Die Plasmaproteinbindung beträgt ungefähr 98 %.

### *Biotransformation*

Sertralin unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus durch die Leber.

Aufgrund der klinischen und der In-vitro-Daten kann man davon ausgehen, dass Sertralin auf mehreren Wegen metabolisiert wird einschließlich CYP3A4, CYP2C19 (siehe Abschnitt 4.5) und CYP2B6. In vitro sind Sertralin und sein Hauptmetabolit Desmethyl-Sertralin auch Substrate des P-Glykoproteins.

### *Ausscheidung*

Die mittlere Halbwertszeit von Sertralin beträgt rund 26 Stunden (22 bis 36 Stunden). Entsprechend seiner terminalen Eliminationshalbwertszeit erfolgt eine etwa 2-fache Akkumulation bis zur Steady-State-Konzentration, die bei einmal täglicher Einnahme nach etwa einer Woche erreicht wird. Die Halbwertszeit von N-Desmethyl-Sertralin beträgt 62 bis 104 Stunden. Sowohl Sertralin als auch N-Desmethyl-Sertralin werden im menschlichen Organismus stark metabolisiert, wobei die entstehenden Metaboliten zu gleichen Teilen in Fäzes und Urin ausgeschieden werden. Im Urin findet sich nur ein kleiner Anteil (unter 0,2 %) unverändertes Sertralin wieder.

### Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

#### *Pädiatrische Patienten mit Zwangsstörungen*

Die Pharmakokinetik von Sertralin wurde bei 29 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 12 Jahren und 32 jugendlichen Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren untersucht. Die Patienten wurden innerhalb von 32 Ta-

gen schrittweise auf eine Tagesdosis von 200 mg hochtitriert, entweder mit einer Anfangsdosis und Steigerungsschritten von je 25 mg oder mit einer Anfangsdosis und Steigerungsschritten von je 50 mg. Die Verträglichkeit erwies sich unter dem 25-mg-Schema und unter dem 50-mg-Schema gleich gut. Im Steady State bei der 200-mg-Dosis waren die Sertralin-Spiegel im Plasma in der Gruppe der 6- bis 12-Jährigen etwa 35 % höher als in der Gruppe der 13- bis 17-Jährigen und 21 % höher als in der Vergleichsgruppe der Erwachsenen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede bei der Elimination zwischen Jungen und Mädchen festgestellt. Eine niedrige Anfangsdosis und Titrationsschritte von 25 mg werden daher bei Kindern empfohlen, insbesondere bei niedrigem Körpergewicht. Jugendliche könnten die gleichen Dosen erhalten wie Erwachsene.

*Jugendliche und ältere Patienten*

Das pharmakokinetische Profil bei Jugendlichen und älteren Patienten unterscheidet sich nicht signifikant von dem von Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 65 Jahren.

*Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Leberschädigung ist die Halbwertszeit von Sertralin verlängert und die AUC um das 3-Fache erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

*Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung kam es nicht zu einer signifikanten Akkumulation von Sertralin.

*Pharmakogenomik*

Im Vergleich zu schnellen Metabolisierern sind bei langsamen CYP2C19-Metabolisierern die Plasmaspiegel von Sertralin um etwa 50 % erhöht. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist unklar, und die Dosis muss anhand des klinischen Ansprechens titriert werden.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben keinen Hinweis auf Teratogenität oder unerwünschte Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit beim Männchen. Die

beobachtete Fetotoxizität stand vermutlich mit toxischen Wirkungen bei der Mutter in Zusammenhang. Die Überlebensrate der Jungtiere nach der Geburt und deren Körpergewicht waren lediglich während der ersten Tage nach der Geburt verringert. Es wurde nachgewiesen, dass die frühe postnatale Mortalität auf die Exposition in utero nach dem 15. Tag der Trächtigkeit zurückzuführen war. Postnatale Entwicklungsverzögerungen bei Jungtieren von behandelten Muttertieren traten wahrscheinlich infolge der Auswirkungen auf die Muttertiere auf und sind für das Risiko beim Menschen daher nicht relevant.

Tierexperimentelle Studien an Nagern und Nicht-Nagern zeigten keinen Einfluss auf die Fertilität.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern:

Hochdisperses Siliciumdioxid  
mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium  
Copovidon  
Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug:

Hypromellose  
Hyprolose  
Macrogol 400  
Titandioxid (E 171)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

50 mg und 100 mg:  
PVC-Aluminium-Blisterpackung

20 Filmtabletten (N1)  
50 Filmtabletten (N2)  
100 Filmtabletten (N3)  
Anstaltspackung mit 100 Filmtabletten  
Anstaltspackung mit 200 Filmtabletten  
Anstaltspackung mit 250 Filmtabletten  
Anstaltspackung mit 500 Filmtabletten  
Anstaltspackung mit 1000 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Holsten Pharma GmbH  
Im Bürgerstock 7  
79241 Ihringen  
Tel 07668/99130  
Fax 07668/991366  
E-Mail: info@holstenpharma.de

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Sertralon® 50 mg Filmtabletten:*  
63458.00.00

*Sertralon® 100 mg Filmtabletten:*  
63459.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
15.11.2005  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10.07.2013

**10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2017

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig