# Sertralin Actavis 100 mg Filmtabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 100 mg Sertralin (als Hydrochlorid).

***Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:*** 159,3 mg Lactose-Monohydrat/Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Filmtablette.

***Sertralin Actavis 50 mg Filmtabletten:***

Weiße, ovale, 10 mm x 5 mm große, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite und Prägung “L” auf der anderen Seite.

***Sertralin Actavis 100 mg Filmtabletten:***

Weiße, runde, 10 mm große, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite und Prägung “C” auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Sertralin ist indiziert zur Behandlung von:

- Episoden einer Major Depression. Zur Rezidivprophylaxe von Episoden einer Major Depression.
- Panikstörung, mit oder ohne Agoraphobie.
- Zwangsstörung bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren.
- Soziale Angststörung.
- Posttraumatische 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 einer 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 unzureichend auf eine Dosis von 50 mg ansprechen, könnten Dosissteigerungen von Nutzen sein. Dosisänderungen sollten in 50-mg-Schritten in Abständen von mindestens einer Woche bis zu einer maximalen Tagesdosis von 200 mg erfolgen. Wegen der 24-stündigen Eliminationshalbwertzeit 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***

Eine fortgesetzte Behandlung von Panikstörung und Zwangsstörung sollte regelmäßig evaluiert werden, da eine Rückfallprävention bei diesen Erkrankungen nicht nachgewiesen wurde.

***Kinder und Jugendliche***

***Kinder und Jugendliche mit Zwangsstörung***

13 – 17 Jahre*:* Initial 50 mg einmal täglich.

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

Spricht der Patient nicht wie gewünscht an, so können die anschließenden Dosen nach Bedarf in 50 mg-Schritten über einen Zeitraum von einigen Wochen erhöht 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 einer 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 ein bis zwei Wochen schrittweise reduziert werden, um das Risiko von Absetzsymptomen zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Falls nach Dosisverringerung 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 Neuroleptika-Syndrom (MNS)***

Die Entwicklung potenziell lebensbedrohlicher Syndrome wie Serotonin-Syndrom (SS) oder malignes Neuroleptika-Syndrom (MNS) wurde unter Anwendung selektiver Serotonin-Wiederaufnahme- Hemmer (SSRI) einschließlich Sertralin beobachtet. Das Risiko für ein SS oder MNS unter SSRI- Anwendung ist erhöht bei gleichzeitiger Anwendung serotonerger Arzneimittel (einschließlich Triptanen), von Arzneimitteln, die den Serotoninmetabolismus beeinträchtigen (einschließlich MAO- Hemmern) sowie von Antipsychotika und anderen Dopaminantagonisten. Die Patienten sollten hinsichtlich der Entstehung von Symptomen eines SS und 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 ärztlichem Ermessen erfolgen.

***Andere serotonerge 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, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (suizidbezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte 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 Blutung / Hämorrhagie***

Bei Einnahme von SSRIs wurde über ungewöhnliche Hautblutungen wie Ekchymose 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. Antikoagulanzien, atypische Psychopharmaka und Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs)) 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 Serumnatrium-Spiegeln 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. Auch können Patienten, die Diuretika einnehmen oder die aus anderen Gründen eine Hypovolämie aufweisen, 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 Behandlung einzuleiten. Die Symptomatik der Hyponatriämie umfasst Kopfschmerzen, Konzentrationsschwierigkeiten, 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 – 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, still zu sitzen oder still zu stehen. 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 Pharmakokinetik - Studie mit wiederholter Gabe bei Personen mit leichter, stabiler Zirrhose zeigte eine verlängerte Eliminationshalbwertzeit und etwa um das Dreifache höhere AUC und $C_{max}$ 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 ($AUC_{0-24}$ und $C_{max}$) 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 Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse war 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; dies ist möglicherweise auf die Besserung der Depressionssymptome zurückzuführen. Die Blutzuckereinstellung sollte bei Patienten, die Sertralin erhalten, sorgfältig überwacht werden und eine Anpassung der Insulindosis und / oder der Dosierung des begleitenden oralen Antidiabetikums kann notwendig werden.

***Elektrokrampftherapie (EKT)***

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

***Grapefruitsaft***
Die Einnahme von Sertralin mit Grapefruitsaft wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
***Beeinflussung von Urintests***
Bei Patienten, die Sertralin eingenommen hatten, wurden im Urin-Screening (Immunassays für Benzodiazepine) falsch-positive Testergebnisse beobachtet. Grund dafür ist die mangelnde Spezifität der Immunassays. Solche falsch-positiven Testergebnisse sind über mehrere Tage nach dem Absetzen der Sertralin-Therapie zu erwarten. Mit Bestätigungstests (z.B. Gaschromatographie/Massenspektrometrie) kann Sertralin von Benzodiazepinen unterschieden werden.
***Engwinkelglaukom***
SSRI einschließlich Sertralin können die Pupillenweite verändern, d.h. eine Mydriasis auslösen. Vor allem bei prädisponierten Patienten kann durch die mydriatische Verengung des Kammerwinkels der Augeninnendruck steigen und ein Engwinkelglaukom entstehen. Sertralin ist daher bei Patienten mit bestehendem Engwinkelglaukom oder anamnestisch bekanntem Glaukom mit Vorsicht anzuwenden.
Das Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat.
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**
***Kontraindiziert:***
***Monoaminoxidase-Hemmer***
***Irreversible (nichtselektive) MAO-Hemmer (Selegilin)***
Sertralin darf nicht zusammen mit irreversiblen (nichtselektiven) MAO-Hemmern, wie z. B. Selegilin, gegeben werden. Die Behandlung mit Sertralin darf nicht vor Ablauf von mindestens 14 Tagen nach Beendigung der Behandlung mit einem irreversiblen (nichtselektiven) MAO-Hemmer begonnen werden. Sertralin muss mindestens 7 Tage vor Beginn der Behandlung mit einem irreversiblen (nichtselektiven) MAO-Hemmer abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).
***Reversible selektive MAO-Hemmer (Moclobemid)***
Wegen der Gefahr eines Serotonin-Syndroms darf Sertralin nicht in Kombination mit reversiblen und selektiven MAO-Hemmern, wie z.B. Moclobemid, angewendet werden. Nach der Behandlung mit einem reversiblen MAO-Hemmer kann vor dem Beginn der Sertralin-Therapie eine kürzere Auswaschphase als 14 Tage gewählt werden. Es wird empfohlen, Sertralin 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 schwacher, reversibler und nichtselektiver MAO-Hemmer. Es sollte Patienten, die mit Sertralin behandelt werden, nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).
Bei Patienten, die kürzlich die Therapie mit einem MAO-Hemmer abgebrochen und mit Sertralin weitergeführt oder Sertralin vor der Weiterbehandlung mit einem MAO-Hemmer abgesetzt haben, wurden schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet. Dazu zählten Tremor, Myoklonus, Diaphorese, Übelkeit, Erbrechen, Flush, 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 Sertralin und Pimozid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
***Die gleichzeitige Gabe mit Sertralin 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 Sertralin pro Tag nicht verstärkt; dennoch wird der Konsum von Alkohol während der Therapie mit Sertralin nicht empfohlen.
***Andere serotonerge Arzneimittel***
Siehe Abschnitt 4.4.
Vorsicht ist auch bei der Anwendung von Fentanyl im Rahmen einer Allgemeinanästhesie oder zur Behandlung chronischer Schmerzen geboten.
***Besondere Vorsichtsmaßnahmen:***
***Lithium***
Bei gleichzeitiger Einnahme von Lithium und Sertralin 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 pharmako-dynamische Interaktion hinweist. Bei gleichzeitiger Gabe von Sertralin und Lithium sollten die Patienten entsprechend überwacht werden.

***Phenytoin***

Die langfristige Gabe von 200 mg Sertralin pro Tag zeigte in einer plazebokontrollierten Studie bei Gesunden keine klinisch signifikante Hemmung des Metabolismus von Phenytoin. Dennoch sollten die Plasmakonzentrationen von Phenytoin nach Beginn einer Sertralin-Therapie kontrolliert werden und gegebenenfalls eine angemessene Anpassung der Phenytoin-Dosis erfolgen, da einige Fälle von hoher Phenytoinexposition unter Sertralin berichtet wurden. Die gleichzeitige Gabe von Phenytoin kann zudem die Plasmaspiegel von Sertralin verringern. Es ist nicht auszuschließen, dass andere Induktoren von CYP3A4, z.B. Phenobarbital, Carbamazepin, Johanniskraut oder Rifampicin, auch zu einer Senkung der Sertralin-Plasmaspiegel führen.

***Triptane***

Nach der Gabe von Sertralin 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 Sertralin 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 beta-adrenerge Blockadewirkung 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 CYP 2D6 leicht bis mäßig hemmen. Die Langzeitgabe von 50 mg Sertralin pro Tag führte zu einer moderaten Erhöhung (im Mittel 23 – 37 %) der Steady-State-Plasmaspiegel von Desipramin (einem Marker der CYP 2D6 Isozymaktivität). Klinisch relevante Interaktionen mit anderen CYP 2D6-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. CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 und CYP 1A2 werden durch Sertralin nicht in klinisch signifikantem Ausmaß gehemmt. Das konnte in In-vivo-Interaktionsstudien mit CYP 3A4-Substraten (endogenes Kortison, Carbamazepin, Terfenadin, Alprazolam), mit dem CYP 2C19-Substrat Diazepam und den CYP 2C9-Substraten Tolbutamid, Glibenclamid und Phenytoin gezeigt werden. In-vitro-Studien zeigen, dass Sertralin nur ein geringes oder kein Potenzial zur Hemmung von CYP 1A2 besitzt.

In einer Crossover-Studie mit 8 gesunden japanischen Probanden nahmen bei Aufnahme von 3 Gläsern Grapefruitsaft täglich die Plasmaspiegel von Sertralin um ca. 100% zu. Daher sollte während der Behandlung mit Sertralin kein Grapefruitsaft getrunken werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ausgehend von der Wechselwirkungsstudie mit Grapefruitsaft ist es nicht auszuschließen, dass die gleichzeitige Anwendung von Sertralin mit potenten CYP3A4-Hemmern, z.B. Proteasehemmern, Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon, zu einem noch stärkeren Anstieg der Sertralin-Konzentrationen führen kann. Dies trifft auch auf mittelstarke CYP3A4-Hemmer, z.B. Aprepitant, Erythromycin, Fluconazol, Verapamil und Diltiazem, zu. Die Anwendung potenter CYP3A4-Hemmer ist während der Behandlung mit Sertralin zu vermeiden.

Die Plasmaspiegel von Sertralin sind bei langsamen CYP2C19-Metabolisierern im Vergleich zu schnellen Metabolisierern um etwa 50% erhöht (siehe Abschnitt 5.2). Wechselwirkungen mit starken CYP2C19-Hemmern, z.B. Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Fluoxetin oder Fluvoxamin, sind nicht auszuschließen.

## 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-Wiederaufnahmehemmern (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 potentielle Risiko übertrifft Neugeborene, deren Mütter Sertralin bis in spätere Stadien der Schwangerschaft, insbesondere bis ins dritte Trimenon, angewendet haben, sollten beobachtet werden. Folgende Symptome können beim Neugeborenen auftreten, wenn die Mutter Sertralin in späteren Stadien der Schwangerschaft anwendet: Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krampfanfälle, Instabilität der Körpertemperatur, Schwierigkeiten beim Füttern, Erbrechen, Hypoglykämie, Muskelhypertonie, Muskelhypotonie, 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.
Epidemiologische Daten lassen vermuten, dass die Verwendung von SSRIs (selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern) in der Schwangerschaft, insbesondere in den letzten Schwangerschaftswochen, das Risiko einer persistierenden pulmonalen Hypertension des Neugeborenen (PPHN) erhöhen kann. Das beobachtete Risiko traf für ca. 5 Fälle pro 1.000 Schwangerschaften zu. In der Gesamtbevölkerung treten pro 1.000 Schwangerschaften 1 bis 2 Fälle von PPHN auf.

***Stillzeit***

Veröffentlichte Daten zu Sertralin-Spiegeln in der Muttermilch zeigen, dass kleine Mengen an Sertralin und dessen Metabolit N-Desmethylsertralin in die Muttermilch ausgeschieden werden. Generell wurden vernachlässigbare bis nicht messbare Sertralin-Spiegel im kindlichen Serum ermittelt, ausgenommen bei einem Säugling, dessen Serum-Spiegel 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 berichtet, 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***

Daten aus Tierstudien haben keinen Einfluss von Sertralin auf die Qualität der Spermien gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Bei einzelnen SSRIs zeigten Fallberichte von Menschen, dass ein Effekt auf die Spermienqualität reversibel ist. Ein Einfluss auf die Fertilität von Menschen wurde bisher 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 Lenken 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 Neben-wirkungen 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 placebokontrollierten 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.

***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).

| ***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)*** |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Infektionen und parasitäre Erkrankungen*** | | | | | |
| | Pharyngitis | Infektion der oberen Atemwege, Rhinitis | Divertikulitis, Gastroenteritis, Otitis media | | |
| ***Gutartige und bösartige Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)*** | | | | | |
| | | | Neoplasma† | | |
| ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*** | | | | | |
| | | | Lymphadenopathie | | Leukopenie, Thrombozytopenie |
| ***Erkrankungen des Immunsystems*** | | | | | |
| | | | | | Anaphylaktoide Reaktion, allergische Reaktion, Allergie |
| ***Endokrine Erkrankungen*** | | | | | |
| | | | | | Hyperprolaktin-ämie, Hypothyreose und Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion |
| ***Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*** | | | | | |
| | Anorexie, verstärkter Appetit* | | Hypercholesterinämie, Hypoglykämie | | Hyponatriämie, Diabetes mellitus, Hyperglykämie |
| ***Psychiatrische Erkrankungen*** | | | | | |
| Schlaflosigkeit (19%) | Depression*, Depersonalisation, Alpträume, Angst*, Agitiertheit*, Nervosität, verminderte Libido*, Bruxismus | Halluzination*, euphorische Stimmung*, Apathie, gestörtes Denken | Konversionsstörung, Arzneimittelabhängigkeit, psychotische Erkrankung*, Aggression*, Paranoia, suizidale Gedanken/ suizidales Verhalten***, Schlafwandeln, vorzeitiger Samenerguss | | Paroniria (unangenehme Träume), |
| ***Erkrankungen des Nervensystems*** | | | | | |
| Schwindelgefühl (11%), Somnolenz (13%), Kopfschmerzen (21%)* | Parästhesie*, Tremor, erhöhter Muskeltonus, Geschmacksveränderungen, | Konvulsion*, unwillkürliche Muskelkontraktionen*, gestörte Koordination, | Koma*, Choreoathetose, Dyskinesie, Hyperästhesie, Sensibilitätsstörung | | Bewegungs-störungen (einschließlich extrapyramidaler Symptome wie Hyperkinesie, |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Aufmerksamkeitsstörung | Hyperkinesie, Amnesie, Hypästhesie*, Sprachstörung, orthostatischer Schwindel, Migräne* | | | erhöhter Muskeltonus, Zähneknirschen oder Gangstörungen), Synkope.<br>Es wurden auch folgende Symptome berichtet, die in Verbindung mit dem Serotonin-Syndrom stehen: Agitiertheit, Verwirrtheit, Diaphorese, Diarrhoe, Fieber, Hypertonie, Rigidität und Tachykardie.<br>In einigen Fällen traten diese Symptome zusammen mit dem gleichzeitigen Gebrauch von serotonergen Arzneimitteln auf.<br>Akathisie und psychomotorische Unruhe (siehe Abschnitt 4.4).<br>Zerebrovaskulärer Spasmus (einschließlich reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom und Call-Fleming-Syndrom) |
| ***Augenerkrankungen*** | | | | | |
| | Sehstörungen | | Glaukom, Tränenflussstörung, Skotom, Diplopie, Photophobie, Hyphäma, Mydriasis* | | Sehstörungen, Anisokorie |
| ***Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*** | | | | | |
| | Tinnitus* | | Ohrenschmerzen | | |
| ***Herzerkrankungen*** | | | | | |
| | Palpitationen* | Tachykardie | Myokardinfarkt, Bradykardie, Herzerkrankung | | |
| ***Gefäßerkrankungen*** | | | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Hitzewallung* | Hypertonie*, Hautrötung | Periphere Ischämie | | Veränderte Blutungsneigung (wie Epistaxis, gastrointestinale Blutungen oder Hämaturie) |
| ***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*** | | | | | |
| | Gähnen* | Bronchospasmus*, Dyspnoe, Epistaxis | Laryngospasmus, Hyperventilation, Hypoventilation, Stridor, Dysphonie, Schluckauf | | Interstitielle Lungen-erkrankung |
| ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*** | | | | | |
| Diarrhoe (18%), Übelkeit (24%), Mundtrockenheit (14%) | Abdominelle Schmerzen*, Erbrechen*, Obstipation*, Dyspepsie, Blähung | Ösophagitis, Dysphagie, Hämorrhoiden, vermehrter Speichelfluss, Zungenerkrankung, Aufstoßen | Melänea, Hämatochezie, Stomatitis, Zungengeschwür, Zahnerkrankung, Glossitis, Geschwürbildung im Mund | | Pankreatitis |
| ***Leber- und Gallenerkrankungen*** | | | | | |
| | | | Veränderte Leberfunktion | | Schwere Leberstörungen (einschließlich Hepatitis, Gelbsucht und Leberversagen) |
| ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*** | | | | | |
| | Hautausschlag*, Hyperhidrose | Periorbitale Ödeme*, Purpura*, Alopezie*, kalter Schweiß, trockene Haut, Urtikaria* | Dermatitis, bullöse Dermatitis, follikulärer Hautausschlag, veränderte Haarstruktur, veränderter Hautgeruch | | Seltene Berichte schwerer unerwünschter Hautreaktionen: z.B. Stevens-Johnson-Syndrom und epidermale Nekrolyse, Angioödem, Gesichtsödem, Lichtempfindlichkeit, Hautreaktion, Pruritus |
| ***Skelettmuskulatur,- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*** | | | | | |
| | Myalgie | Osteoarthritis, Muskelschwäche, Rückenschmerzen, Muskelzucken | Knochenerkrankungen | | Arthralgie, Muskelkrämpfe |
| ***Erkrankungen der Nieren und Harnwege*** | | | | | |
| | | Nykturie, Harnverhaltung*, Polyurie, Pollakisurie, Miktionsstörung | Oligurie, Harninkontinenz*, verzögertes Wasserlassen | | |
| ***Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**** | | | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ejakulationsversagen (14%) | Sexualstörung, Erektionsstörung | Vaginalblutung, Sexualstörungen bei der Frau | Menorrhagie, atrophische Vulvovaginitis, Balanoposthitis, Genitalfluor, Priapismus*, Galaktorrhoe* | | Gynäkomastie, Menstruationsstörungen |
| ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*** | | | | | |
| Müdigkeit (10%)* | Brustschmerz* | Unwohlsein*, Schüttelfrost, Fieber*, Asthenie*, Durst | Hernie, verminderte Arzneimittelverträglichkeit, Gangstörungen, nicht auswertbares Ereignis | | Peripheres Ödem |
| ***Untersuchungen*** | | | | | |
| | | Gewichtsabnahme*, Gewichtszunahme* | Erhöhte Alaninamino-transferase*, erhöhte Aspartataminotransferase*, verändertes Sperma | | Auffällige klinische Laborergebnisse, veränderte Thrombozytenfunktion, erhöhtes Serumcholesterin |
| ***Verletzung und Vergiftung*** | | | | | |
| | | | Verletzung | | |
| ***Chirurgische und medizinische Eingriffe*** | | | | | |
| | | | Vasodilatation | | |

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

† Unter Sertralin wurde bei einem Patienten ein Neoplasma 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: Sertralin (1118 Männer, 1424 Frauen), Placebo (926 Männer, 1219 Frauen).
Betrifft nur 1- bis 12-wöchige Kurzzeitstudien bei Zwangsstörungen.

*** Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten wurden während der Behandlung mit Sertralin 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 auszuschleichen, 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).

***Pädiatrische Anwendung***

Bei über 600 mit Sertralin behandelten Kindern 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, Hyperkinäsie, Migräne, Somnolenz, Tremor, Sehstörungen, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Alpträume, Müdigkeit, Harninkontinenz, Hautausschlag, Akne, Epistaxis, Blähungen.

***Gelegentlich (≥1/1000 bis <1/100):***

Verlängertes QT-Intervall im EKG, Suizidversuch, Konvulsion, extrapyramidale Störungen, Parästhesie, Depression, Halluzination, Purpura, Hyperventilation, Anämie, veränderte Leberfunktion, erhöhte Alaninaminotransferase, 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, Flush.

***Häufigkeit nicht bekannt: Enuresis***

***Klasseneffekte***

Insbesondere bei Personen ab 50 durchgeführte epidemiologische Studien weisen ein erhöhtes Risiko von Knochenbrüchen bei Patienten unter SSRI- und TCA-Therapie auf. Der Vorgang, 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
AT-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

### 4.9 Überdosierung

***Toxizität***

Die vorliegenden Daten zeigen, dass Sertralin bei Überdosierung einen breiten Sicherheitsspielraum aufweist. Es liegen Berichte über die alleinige Überdosis von bis zu 13,5 g Sertralin vor. Todesfälle traten bei Intoxikation mit Sertralin in erster Linie dann auf, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel und / oder Alkohol eingenommen wurden. 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), Tachykardie, 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 $O_2$-Versorgung, 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 unterstützende Maßnahmen sollten durchgeführt werden. Forcierte Diurese, Dialyse, Hämoperfusion oder Austauschtransfusion sind aufgrund des großen Verteilungsvolumens von Sertralin wenig Erfolg versprechend.
Eine Sertralin-Überdosierung kann das QT-Intervall verlängern; daher wird bei jeder Überdosierung eine Überwachung mittels EKG empfohlen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs),
ATC-Code: N06 AB06.
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 Dopamin-Aufnahme. 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 subjektiven Effekte, die auf ein Missbrauchspotenzial hindeuteten. Dagegen stuften die Studienteilnehmer sowohl Alprazolam als auch d-Amphetamin in Bezug auf die Parameter Drug-Liking, Euphorie und Missbrauchspozential 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 bis 200 mg 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 und 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, Trauma-Auslöser, 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 einwöchige einfachblinde Therapieeinleitung mit Placebo wurden die Patienten randomisiert einer flexiblen, 12-wöchigen Dosisgabe von entweder Sertralin oder Placebo zugeordnet. Bei Kindern (6 bis 12 Jahre) wurde zunächst mit einer Anfangdosis 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 Ausgangwert in der Placebo-Gruppe bei 22,25 ± 6,15 und -3,4 ± 0,82 und in der Sertralin-Gruppe bei 23,36 ± 4,56 und -6,8 ± 0,87. Als Responder, definiert als Patienten mit einer mindestens 25-prozentigen Abnahme in Bezug auf CY-BOCS (primärer Wirksamkeitsparameter) von Studienbeginn (Baseline) bis zum Endpunkt, erwiesen sich in einer post-hoc-Analyse 53% derPatienten 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.

***Ausscheidung***

Die mittlere Halbwertszeit von Sertralin beträgt rund 26 Stunden (22 – 36 Stunden). Entsprechend seiner terminalen Eliminationshalbwertszeit erfolgt eine etwa zweifache Akkumulation bis zur Steady-State-Konzentration, die bei einmal täglicher Einnahme nach etwa einer Woche erreicht wird. Die Halbwertszeit von N-Desmethylsertralin beträgt 62 bis 104 Stunden. Sowohl Sertralin als auch Ndesmethylsertralin werden im menschlichen Organismus stark metabolisiert, wobei die entstehenden Metaboliten zu gleichen Teilen in Faeces 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 Tagen schrittweise auf eine Tagesdosis von 200 mg hochtitriert, entweder mit einer Anfangdosis 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 verzögert und die AUC um das Dreifache 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.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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. Das Überleben 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 waren für das Risiko beim Menschen daher nicht relevant.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

***Sertralin Actavis 50 mg Filmtabletten:***

***Tablettenkern:***

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon K30
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

***Tablettenüberzug*** (Opadry White 03H28403):

Hypromellose 6
Talkum
Propylenglycol
Titandioxid (E 171)

***Sertralin Actavis 100 mg Filmtabletten:***
***Tablettenkern:***
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon K30
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
***Tablettenüberzug*** (Opadry White 06H28410):
Hypromellose 6
Hypromellose 15
Talkum
Propylenglycol
Titandioxid (E 171)

**6.2 Inkompatibilitäten**
Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**
4 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**
PVC/PVCD/Aluminium-Blisterpackung im Umkarton: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98 oder 100 Tabletten.
Einzeldosis-PVC/PVDC/ Aluminium-Blisterpackung im Umkarton: 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 98 x 1 oder 100 x 1 Tablette.
Runde HDPE-Flaschen mit LDPE-Schnappdeckel mit Sicherheitsverschlussring: 100, 250 and 500 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**
Keine besonderen Anforderungen.

**7. Inhaber der Zulassung**
Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76 - 78
220 Hafnarfjördur
Island

**8. Zulassungsnummer**
1–27410

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**
15. Februar 2008 / 15. Juni 2012

**10. Stand der Information**
Juni 2013

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:**
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.