

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sertralin-Teva® 50 mg Filmtabletten
Sertralin-Teva® 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Sertralin-Teva® 50 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 50 mg Sertralin (als Sertralinhydrochlorid).

Sertralin-Teva® 100 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 100 mg Sertralin (als Sertralinhydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Sertralin-Teva® 50 mg Filmtabletten
Hellblaue, ellipsenförmige Filmtablette mit Bruchkerbe und der Prägung „9“ bzw. „3“ zu beiden Seiten der Bruchkerbe auf der einen Seite. Die andere Seite ist mit der Prägung „7176“ versehen.

Sertralin-Teva® 100 mg Filmtabletten
Hellgelbe, ellipsenförmige Filmtablette mit Bruchkerbe und der Prägung „9“ bzw. „3“ zu beiden Seiten der Bruchkerbe auf der einen Seite. Die andere Seite ist mit der Prägung „7177“ versehen.

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

Dosierung

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
Patienten, die auf eine Dosis von 50 mg nicht ansprechen, sprechen möglicherweise auf eine höhere Dosis an. Dosisänderungen sollten in Schritten von 50 mg in Ab-

ständen von mindestens einer Woche bis zu einer Höchstdosis von 200 mg/Tag vorgenommen werden. Die Dosis sollte nicht häufiger als einmal pro Woche geändert werden, da die Eliminationshalbwertszeit von Sertralin 24 Stunden beträgt.

Der Eintritt einer therapeutischen Wirkung kann gegebenenfalls innerhalb von 7 Tagen beobachtet werden. Üblicherweise sind allerdings längere Zeiträume erforderlich, bis ein therapeutisches Ansprechen nachweisbar ist. Dies gilt insbesondere für Zwangsstörungen.

Erhaltungstherapie

Während der Langzeittherapie sollte die Dosierung auf der niedrigsten wirksamen Stufe gehalten und anschließend eine Anpassung der Dosis abhängig vom therapeutischen Ansprechen durchgeführt 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 bis 17 Jahre: Initial 50 mg einmal täglich.

6 bis 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 auch Abschnitt 4.4).

Anwendung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten sollte die Behandlung vorsichtig erfolgen, da bei älteren Patienten das Risiko einer Hyponatriämie höher sein könnte (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit Lebererkrankungen sollte Sertralin mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird eine Verringerung der Dosierung oder eine Verlängerung der Einnahmepausen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Bei schweren Leberfunktionsstörungen sollte Sertralin aufgrund fehlender klinischer Daten nicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.4).

Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung mit Sertralin

Ein plötzliches Absetzen sollte vermieden werden. Bei Beendigung der Behandlung mit Sertralin sollte die Dosis über einen Zeitraum von mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise reduziert werden, um das Risiko von Absetzerscheinungen zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Falls nach Dosisverringerung oder Absetzen des Arzneimittels stark beeinträchtigende Absetzerscheinungen auftreten, sollte erwogen werden, die zuletzt eingenommene Dosis erneut einzunehmen, um diese dann nach Anweisung des Arztes in nunmehr kleineren Schritten zu reduzieren.

Art der Anwendung

Sertralin sollte einmal täglich entweder morgens oder abends verabreicht werden. Sertralin-Tabletten können zwischen oder mit den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Sertralin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Eine gleichzeitige Anwendung mit irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAOI) ist angesichts des Risikos eines Serotoninsyndroms mit Symptomen wie Agitiertheit, Tremor und Hyperthermie kontraindiziert.

Sertralin darf frühestens 14 Tage nach Ende einer Behandlung mit einem irreversiblen MAOI eingeleitet werden. Sertralin muss mindestens 7 Tage vor Beginn einer Behandlung mit einem irreversiblen MAOI 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

Serotoninsyndrom (SS) und malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

Im Rahmen der Behandlung mit SSRI, darunter auch Sertralin, wurde über die Entwicklung von potenziell lebensbedrohlichen Syndromen wie dem Serotoninsyndrom (SS) oder dem malignen neuroleptischen Syndrom (MNS) berichtet. Das Risiko für ein SS oder MNS unter Behandlung mit SSRI ist bei gleichzeitiger Behandlung mit serotonergen Arzneimitteln (einschließlich Triptanen), Arzneimitteln, die den Serotoninstoffwechsel beeinträchtigen (einschließlich

MAO-Hemmern), Antipsychotika und anderen Dopaminantagonisten erhöht. Patienten sind auf das Auftreten von Anzeichen und Symptomen eines SS oder MNS zu überwachen (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen) zu überwachen.

Umstellung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Antidepressiva oder Arzneimitteln zur Behandlung von Zwangsstörungen

Es liegen nur in begrenztem Maß Daten aus kontrollierten Studien zum optimalen Zeitpunkt der Umstellung von SSRI, Antidepressiva oder Arzneimitteln zur Behandlung von Zwangsstörungen auf Sertralin vor. Eine Umstellung, insbesondere von langwirkenden Substanzen wie z.B. Fluoxetin, sollte daher vorsichtig und nach sorgfältigem ärztlichem Ermessen erfolgen.

Andere serotonerg wirkende Arzneimittel wie z. B. Tryptophan, Fenfluramin und 5-HAT-Agonisten

Die gleichzeitige Gabe von Sertralin und anderen Arzneimitteln, die die Wirkung der serotonergen Neurotransmission verstärken, z.B. Tryptophan, Fenfluramin oder 5-HAT-Agonisten oder das pflanzliche Präparat Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), sollte mit Vorsicht erfolgen und angesichts der Möglichkeit pharmakodynamischer Wechselwirkungen möglichst vermieden werden.

Aktivierung einer Hypomanie oder Manie
 Symptome einer Manie/Hypomanie wurden bei einer geringen Anzahl von Patienten beobachtet, die mit einem zugelassenen Antidepressivum und Arzneimitteln zur Behandlung von Zwangsstörungen behandelt wurden, darunter auch Sertralin. Daher sollte Sertralin bei Patienten mit Manie/Hypomanie in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Eine engmaschige Überwachung durch den behandelnden Arzt ist erforderlich. Sertralin sollte bei allen Patienten, die in eine manische Phase eintreten, abgesetzt werden.

Schizophrenie

Bei schizophrenen Patienten kann sich die psychotische Symptomatik weiter verschlechtern.

Krampfanfälle

Unter Behandlung mit Sertralin können Krampfanfälle auftreten. Sertralin sollte bei Patienten mit instabiler Epilepsie vermieden werden. Bei Patienten mit kontrollierter Epilepsie sollte eine sorgfältige Überwachung erfolgen. Falls ein epileptischer Anfall auftritt, sollte Sertralin immer abgesetzt 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 der Behandlung ansteigen kann.

Andere psychiatrische Erkrankungen, zu deren Behandlung Sertralin verschrieben wird, können ebenfalls mit einem erhöhten Risiko suizidbezogener Ereignisse verbunden sein. Außerdem können diese Erkrankungen Komorbiditäten darstellen, die neben einer Major Depression bestehen. Daher sind bei der Behandlung von Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen zu beachten wie bei der Behandlung von Patienten mit einer Major Depression.

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 Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten 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.

Pädiatrische Patienten

Sertralin sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, außer bei Patienten mit Zwangsstörung im Alter von 6 bis 17 Jahren. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, 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 im 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. Pädiatrische Patienten unter Langzeitbehandlung sind im Hinblick auf Anomalien in diesen Körpersystemen ärztlich zu überwachen.

Abnorme Blutung/Hämorrhagie

Bei Einnahme von SSRIs wurde über ungewöhnliche Blutungen, einschließlich Hautblutungen (Ekchymosen, Purpura) und andere Blutungsereignisse wie gastrointestinale oder gynäkologische Blutungen, ein-

schließlich tödlicher Hämorrhagien, berichtet. Bei Patienten, die SSRIs einnehmen, ist Vorsicht angezeigt, besonders bei der gleichzeitigen Anwendung mit Wirkstoffen, die bekannterweise die Plättchenfunktion beeinflussen (z. B. Antikoagulanzen, atypische Antipsychotika und Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure und nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAR)) sowie bei Patienten mit anamnestisch bekannten Blutungsstörungen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Hyponatriämie

Infolge einer Behandlung mit SSRI oder SNRI einschließlich Sertralin kann eine Hyponatriämie auftreten. In vielen Fällen scheint dies auf das Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH) zurückzuführen zu sein. Es wurde über Natriumspiegel im Serum unter 110 mmol/l berichtet.

Bei älteren Patienten unter Behandlung mit SSRI und SNRI kann ein höheres Risiko der Entstehung einer Hyponatriämie bestehen. Auch Patienten, die Diuretika einnehmen oder aus anderen Gründen eine Hypovolämie aufweisen, können 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 medizinische Behandlung einzuleiten. Zeichen und Symptome einer Hyponatriämie umfassen Kopfschmerzen, Konzentrationsschwierigkeiten, Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Schwäche und Gleichgewichtsstörungen, die zu Stürzen führen können. Zeichen und Symptome, die mit schwereren und/oder akuten Fällen einhergingen, bestanden in Halluzinationen, Synkope, Krampfanfällen, Koma, Atemstillstand und Tod.

Absetzsymptome bei Beendigung einer Behandlung mit Sertralin

Absetzreaktionen treten bei einer Beendigung der Behandlung häufig auf, besonders wenn die Behandlung plötzlich abgebrochen wird (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien wurden bei Patienten unter Sertralin nach Absetzen von Sertralin bei 23 % der Patienten Absetzsymptome 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. Schwindel, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern, Kopfschmerzen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein. Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach Absetzen der Behandlung auf, aber in sehr seltenen Fällen wurde von solchen Symptomen bei Patienten 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 länger anhalten (2–3 Monate oder länger). Es wird daher empfohlen bei einer Beendigung der Therapie 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 Akathisien in Verbindung gebracht, die charakterisiert sind durch eine subjektiv unangenehme oder als quälende erlebte Ruhelosigkeit und Notwendigkeit sich zu bewegen, oft zusammen mit 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.

Eingeschränkte Leberfunktion

Sertralin wird weitgehend durch die Leber metabolisiert. Eine pharmakokinetische Studie mit Mehrfachdosen bei Probanden mit geringfügiger und stabiler Zirrhose zeigte eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit und ungefähr dreimal größere AUC und C_{max} im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion. Hinsichtlich der Plasmaproteinbindung wurden zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Bei der Anwendung von Sertralin bei Patienten mit Lebererkrankungen ist Vorsicht geboten. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird eine Verringerung der Dosierung oder eine Verlängerung der Einnahmeintervalle empfohlen. Sertralin sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Sertralin wird weitgehend metabolisiert, und die Ausscheidung in unveränderter Form über den Urin stellt einen vernachlässigbaren Eliminationsweg dar. In Studien an Patienten mit geringer bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance 30–60 ml/min) oder mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance 10–29 ml/min) wurden bei den pharmakokinetischen Parametern (AUC_{0-24} oder C_{max}) nach Mehrfachgabe keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Kontrollen verzeichnet. Die Dosierung von Sertralin muss nicht entsprechend dem Grad einer Nierenfunktionsstörung angepasst werden.

Anwendung bei älteren Patienten

Mehr als 700 ältere Patienten (> 65 Jahre) haben an klinischen Studien teilgenommen. Das Muster und die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen fielen bei älteren Personen ähnlich aus wie bei Jüngeren. SSRI oder SNRI einschließlich Sertralin wurden bei älteren Patienten, bei denen das Risiko dieses unerwünschten Ereignisses erhöht sein kann, jedoch mit Fällen einer klinisch bedeutsamen Hyponatriämie in Verbindung gebracht (siehe „Hyponatriämie“ in Abschnitt 4.4).

Diabetes

Bei Diabetikern kann eine Behandlung mit einem SSRI die Blutzuckereinstellung ver-

ändern. Eine Anpassung der Dosierung von Insulin und/oder des oralen Antidiabetikums kann notwendig werden.

Elektrokrampf-Therapie

Es wurden keine klinischen Studien zur Bewertung der Risiken bzw. Vorteile einer kombinierten Anwendung von EKT und Sertralin durchgeführt.

Grapefruitsaft

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

Beeinträchtigung von Urintests

Bei Patienten, die Sertralin 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 Sertralin-Therapie erwartet werden. Bestätigende Untersuchungen wie z.B. Gaschromatographie/Massenspektrometrie werden Sertralin und Benzodiazepine differenzieren.

Engwinkelglaukom

SSRIs einschließlich Sertralin 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindiziert sind:

Monoaminoxidase-Hemmer:

Irreversible (nicht-selektive) MAOI (z. B. Selegilin)

Sertralin darf nicht zusammen mit irreversiblen MAOI wie Selegilin angewendet werden. Die Behandlung mit Sertralin darf frühestens 14 Tage nach Beendigung der Behandlung mit einem irreversiblen MAOI begonnen werden. Sertralin muss mindestens 7 Tage vor Beginn der Behandlung mit einem irreversiblen (nicht-selektiven) MAOI abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Reversibler, selektiver MAO-A-Hemmer (Moclobemid)

Angesichts des Risikos eines Serotoninsyndroms sollte die Kombination von Sertralin mit einem reversiblen und selektiven MAOI wie Moclobemid nicht verabreicht werden. Nach der Behandlung mit einem reversiblen MAOI kann die Auswaschphase weniger als 14 Tage betragen, bevor eine Behandlung mit Sertralin eingeleitet wird. Es wird empfohlen, Sertralin mindestens 7 Tage vor Beginn der Behandlung mit einem reversiblen MAOI abzusetzen (siehe Abschnitt 4.3).

Reversible, nicht-selektive MAOI (Linezolid)

Das Antibiotikum Linezolid ist ein schwacher, reversibler und nicht-selektiver MAOI und sollte Patienten, die mit Sertralin be-

handelt werden, nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten, bei denen kurz vor der Einleitung von Sertralin eine Therapie mit einem MAOI beendet wurde bzw. kurz vor der Einleitung eines MAOI Sertralin abgesetzt wurde, waren schwerwiegende Nebenwirkungen zu beobachten. Diese umfassten Tremor, Myoklonus, Diaphoresis, Übelkeit, Erbrechen, Flushing, Schwindel und Hyperthermie mit Merkmalen, die einem malignen neuroleptischen Syndrom ähnelten, Krämpfe und Todesfälle.

Pimozid

In einer Studie wurden unter Anwendung einer niedrigen Einzeldosis von Pimozid (2 mg) um etwa 35 % erhöhte Pimozidspiegel beobachtet. Diese erhöhten Spiegel gingen nicht mit EKG-Veränderungen einher. Der Mechanismus dieser Interaktion ist zwar nicht bekannt, aber angesichts des engen therapeutischen Index von Pimozid ist eine gleichzeitige Anwendung von Sertralin und Pimozid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Eine gleichzeitige Anwendung mit Sertralin wird nicht empfohlen bei:

ZNS-Depressiva und Alkohol

Bei gleichzeitiger Einnahme von 200 mg Sertralin pro Tag wurde die Wirkung von Alkohol, Carbamazepin, Haloperidol oder Phenytoin auf die kognitive und psychomotorische Leistungsfähigkeit bei gesunden Probanden nicht verstärkt; der Konsum von Alkohol wird während der Therapie mit Sertralin jedoch nicht empfohlen.

Andere serotonerg wirkende Arzneimittel

Siehe Abschnitt 4.4

Vorsicht ist auch geboten bei der Anwendung von Fentanyl (während einer Vollnarkose oder zur Behandlung chronischer Schmerzen), bei der Anwendung von anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich anderer serotonerger Antidepressiva, Triptanen) oder bei der Anwendung von anderen Opiaten.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen sind geboten bei:

Lithium

In einer placebokontrollierten Studie mit gesunden Freiwilligen zeigte sich bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und Sertralin keine signifikante Veränderung der Pharmakokinetik von Lithium, jedoch eine Zunahme von Tremor im Vergleich zu Placebo, was auf eine mögliche pharmakodynamische Wechselwirkung hindeutet. Bei gleichzeitiger Gabe von Sertralin und Lithium sollten die Patienten entsprechend überwacht werden.

Phenytoin

Eine placebokontrollierte Studie mit gesunden Freiwilligen deutet darauf hin, dass eine langfristige Gabe von 200 mg Sertralin/Tag keine klinisch bedeutsame Hemmung des Metabolismus von Phenytoin bewirkt. Da jedoch einige Fallberichte über eine hohe Phenytoinexposition unter Behandlung mit Sertralin vorliegen, sollte die Plasmakonzentration von Phenytoin nach Beginn einer Behandlung mit Sertralin kontrolliert werden und gegebenenfalls eine geeignete

Anpassung der Phenytoin-Dosis erfolgen. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Gabe von Phenytoin eine Verminderung der Plasmaspiegel von Sertralin induzieren. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass andere CYP3A4-Induktoren, wie z.B. Phenobarbital, Carbamazepin, Johanniskraut, Rifampicin eine Reduktion der Plasmaspiegel von Sertralin verursachen können.

Triptane

Im Rahmen der Anwendungsbeobachtung wurden bei Patienten nach der Gabe von Sertralin und Sumatriptan seltene Fälle von Schwäche, Hyperreflexie, Koordinationsstörung, Verwirrtheit, Angst und Agitiertheit beschrieben. Die Symptome eines Serotoninsyndroms können auch bei anderen Arzneimitteln derselben 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 Anwendung von 200 mg Sertralin täglich und Warfarin zeigte sich eine geringfügige, aber statistisch signifikante Zunahme der Prothrombinzeit, was in einigen seltenen Fällen zu einem Ungleichgewicht des INR-Wertes führen kann. Dementsprechend sollte die Prothrombinzeit sorgfältig kontrolliert werden, wenn eine Therapie mit Sertralin begonnen oder beendet wird.

Sonstige Wechselwirkungen, Digoxin, Atenolol, Cimetidin

Die gleichzeitige Anwendung mit Cimetidin induzierte eine erhebliche Abnahme der Clearance von Sertralin. Die klinische Bedeutung dieser Veränderungen ist unbekannt. Sertralin besaß keine Wirkung auf die beta-adrenerge Blockadewirkung von Atenolol. Bei Anwendung von 200 mg Sertralin täglich zeigten sich keine Wechselwirkungen mit Digoxin.

Arzneimittel mit Auswirkungen auf die Thrombozytenfunktion

Das Blutungsrisiko kann erhöht sein, wenn Arzneimittel mit Auswirkungen auf die Thrombozytenfunktion (z.B. NSAR, Acetylsalicylsäure und Ticlopidin) oder andere Arzneimittel, die das Blutungsrisiko steigern könnten, gleichzeitig mit SSRI, einschließlich Sertralin, gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden

Sertralin kann eine leichte bis moderate Hemmwirkung auf CYP 2D6 besitzen. Die Langzeitgabe von 50 mg Sertralin täglich führte zu einer moderaten Erhöhung (im Mittel 23 %–37 %) der Steady-State-Plasmaspiegel von Desipramin (Marker der Aktivität des Isoenzym CYP 2D6). Es können klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen CYP-2D6-Substraten mit engem therapeutischen Index auftreten, z.B. Antiarrhythmika der Klasse 1C wie Propafenon und Flecainid, trizyklische Antidepressiva und typische Antipsychotika, vor allen unter höheren Sertralin-Dosen.

Sertralin ist kein klinisch bedeutsamer Hemmer von CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 und CYP 1A2. Dies wurde in *In-vivo*-

Wechselwirkungsstudien mit CYP-3A4-Substraten (endogenes Kortison, Carbamazepin, Terfenadin, Alprazolam), mit dem CYP-2C19-Substrat Diazepam und den CYP-2C9-Substraten Tolbutamid, Glibenclamid und Phenytoin festgestellt. *In-vitro*-Studien zeigen, dass Sertralin nur ein geringes bzw. kein Potential einer Hemmung von CYP 1A2 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).

Aufgrund von Interaktionsstudien mit Grapefruitsaft kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gleichzeitige Anwendung von Sertralin und starken CYP3A4-Inhibitoren, wie z.B. Proteaseinhibitoren, Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon, zu einem weitaus größeren Anstieg der Sertralinoxposition führen würde. Dies trifft auch für mittelstarke CYP3A4-Inhibitoren, wie z.B. Aprepitant, Erythromycin, Fluconazol, Verapamil und Diltiazem, zu. Die Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren sollte während der Behandlung mit Sertralin 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 mit Schwangeren liegen nicht vor. Die umfangreiche Datenlage lässt jedoch nicht darauf schließen, dass Sertralin angeborene Missbildungen induziert. In tierexperimentellen Studien haben sich Wirkungen auf die Reproduktion gezeigt, die wahrscheinlich Folge einer durch die pharmakodynamische Wirkung der Substanz bedingten maternalen Toxizität und/oder einer direkten pharmakodynamischen Wirkung auf den Fötus sind (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Sertralin während der Schwangerschaft wurde bei einigen Neugeborenen, deren Mütter Sertralin angewendet hatten, mit Symptomen einer Absetzreaktion in Verbindung gebracht. Dieses Phänomen wurde auch bei anderen SSRI-Antidepressiva verzeichnet. Eine Anwendung von Sertralin während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Zustand der Patientin spricht für einen Nutzen der Behandlung, der das potentielle Risiko überwiegt.

Neugeborene, deren Mütter Sertralin bis in spätere Stadien der Schwangerschaft angewendet haben, insbesondere bis ins letzte Schwangerschaftsdrittel, sollten beobachtet werden. Wenn die Mutter in spä-

teren Stadien der Schwangerschaft Sertralin anwendet, können beim Neugeborenen die folgende Symptome auftreten: Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krampfanfälle, Instabilität der Körpertemperatur, Schwierigkeiten beim Füttern, Erbrechen, Hypoglykämie, Hypertonie, Hypotonie, Hyperreflexie, Tremor, Muskelzittern, Reizbarkeit, Lethargie, anhaltendes Weinen, Somnolenz und Schlafstörungen. Diese Symptome könnten auf serotonerge Wirkungen ebenso wie auf Absetzsymptome zurückzuführen sein. Die Komplikationen setzen meistens unmittelbar oder bald (< 24 Stunden) nach der Geburt ein.

Epidemiologische Daten weisen darauf hin, dass die Anwendung von SSRI in der Schwangerschaft, vor allem im späten Stadium, das Risiko einer persistierenden pulmonalen Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) erhöhen kann. Das beobachtete Risiko lag bei etwa 5 Fällen pro 1.000 Schwangerschaften. In der Allgemeinbevölkerung liegt das Auftreten bei 1 bis 2 Fällen von PPHN pro 1.000 Schwangerschaften.

Stillzeit

Die veröffentlichten Daten zur Konzentration von Sertralin in der Muttermilch zeigen, dass kleine Mengen von Sertralin und von dessen Metaboliten N-Desmethylsertralin in die Muttermilch übergehen. Im Serum des Kindes wurden generell unbedeutende bis nicht messbare Sertralin-Spiegel festgestellt, ausgenommen bei einem Säugling, dessen Serumspiegel etwa 50 % des mütterlichen Spiegels betrug (jedoch ohne erkennbare Auswirkung auf die Gesundheit dieses Säuglings). Bisher wurden bei Säuglingen, deren Mütter während der Stillzeit Sertralin anwendeten, keine gesundheitlichen Nebenwirkungen berichtet; ein Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Eine Anwendung von Sertralin bei stillenden Frauen wird nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen der Behandlung übersteigt nach Urteil des Arztes das entsprechende Risiko.

Fertilität

Daten aus Tierversuchen haben keine Auswirkung von Sertralin auf die Fertilitätsparameter gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Fallberichte beim Menschen haben gezeigt, dass bei einigen SSRI eine Auswirkung auf die Spermienqualität reversibel ist. Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen wurden bisher nicht beobachtet.

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

Klinisch-pharmakologische Studien haben gezeigt, dass Sertralin keine Wirkung auf die psychomotorische Leistungsfähigkeit besitzt. Da psychotrope Arzneimittel allerdings die geistigen oder körperlichen Fähigkeiten, die zur Durchführung potenziell gefährlicher Aufgaben wie beispielsweise dem Lenken von Fahrzeugen oder dem Bedienen von Maschinen erforderlich sind, beeinträchtigen können, sind Patienten zu entsprechender Vorsicht anzuhalten.

4.8 Nebenwirkungen

Übelkeit ist die am häufigsten berichtete Nebenwirkung. Im Rahmen der Behandlung der sozialen Angststörung hat sich bei 14 % der Männer unter Sertralin im Vergleich zu 0 % der Männer unter Placebo eine sexuelle Dysfunktion (Ejakulationsversagen) entwickelt. Die Nebenwirkungen sind dosisabhängig und klingen im weiteren Behandlungsverlauf häufig wieder ab.

Das Nebenwirkungsprofil, das häufig im Rahmen von doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit Zwangsstörung, Panikstörung, PTBS und sozialer Angststörung beobachtet wurde, fiel ähnlich aus wie das Profil, das in klinischen Studien an Patienten mit Depression zu verzeichnen war.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden seit der Markteinführung (Häufigkeit unbekannt) sowie in placebokontrollierten klinischen Studien (mit insgesamt 2.542 Patienten unter Sertralin und 2.145 unter Placebo) bei Depression, Zwangsstörung, Panikstörung, PTBS und sozialer Angststörung beobachtet.

Die Schwere und Häufigkeit einiger Nebenwirkungen können im weiteren Behandlungsverlauf abnehmen, diese Nebenwirkungen führen allgemein nicht zur Beendigung der Behandlung.

Häufigkeit unerwünschter Wirkungen, die in placebokontrollierten Studien bei Depression, Zwangsstörung, Panikstörung, PTBS und sozialer Angststörung beobachtet wurden. Analyse gepoolter Daten und

Anwendungsbeobachtungen nach der Markteinführung (Häufigkeit nicht bekannt).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: Sehr häufig: ($\geq 1/10$), Häufig: ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich: ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), Selten: ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), Sehr selten: ($< 1/10.000$), Nicht bekannt: (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Absetzsymptome, die nach Beendigung der Behandlung mit Sertralin beobachtet wurden

Das Absetzen der Behandlung mit Sertralin führt (insbesondere wenn es abrupt geschieht) häufig zu Absetzreaktionen. Die

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	–	Pharyngitis	Infektionen der oberen Atemwege, Rhinitis	Divertikulitis, Gastroenteritis, Otitis media	–
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	–	–	–	Neoplasie†	–
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	–	–	–	Lymphadenopathie	Leukopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	–	–	–	–	anaphylaktoide Reaktion, allergische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	–	–	–	–	Hyperprolaktinämie, Hypothyreose, Syndrom der unzureichenden ADH-Sekretion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	–	Anorexie, gesteigerter Appetit*	–	Hypercholesterinämie, Hypoglykämie	Hyponatriämie, Diabetes mellitus, Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnie (19 %)	Depression*, Depersonalisation, Alpträume, Angst*, Agitiertheit*, Nervosität, verminderte Libido*, Bruxismus	Halluzinationen*, euphorische Stimmung*, Apathie, gestörtes Denken	Konversionsstörung, Arzneimittelabhängigkeit, psychotische Störung*, Aggressivität*, Paranoia, Suizidgedanken/suizidales Verhalten***, Schlafwandeln, vorzeitige Ejakulation	Paroniria
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel (11 %), Somnolenz (13 %), Kopfschmerzen (21 %)*	Parästhesie*, Tremor, Hypertonie, Dysgeusie, Aufmerksamkeitsstörung	Krampfanfälle*, unfreiwillige Muskelkontraktionen*, abnorme Koordination, Hyperkinesie, Amnesie, Hypästhesie*, Sprachstörungen, posturaler Schwindel, Migräne*	Koma*, Choreoathetose, Dyskinesie, Hyperästhesie, Empfindungsstörungen	Bewegungsstörungen (einschließlich extrapyramidaler Symptome wie Hyperkinesie, Dystonie), Hypertonie, Zähneknirschen oder Gangstörungen, Synkope Es wurden auch folgende Symptome berichtet, die in Verbindung mit dem Serotonin-Syndrom oder einem malignen neuroleptischen Syndrom stehen. In einigen Fällen traten diese Symptome zusammen mit dem gleichzeitigen Gebrauch von serotonergen Arzneimitteln auf, darunter: Agitiertheit, Verwirrtheit, Diaphoresis, Diarrhoe, Fieber, Hypertonie, Rigidität und Tachykardie.

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems					Akathisie und psychomotorische Unruhe (siehe Abschnitt 4.4), zerebrovaskulärer Spasmus (einschließlich dem reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndrom und dem Call-Fleming-Syndrom)
Augenerkrankungen	–	Sehstörungen	–	Glaukom, Tränenflussstörung, Skotom, Diplopie, Photophobie, Hyphäma, Mydriasis*	abnormes Sehvermögen, Pupillen ungleich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	–	Tinnitus*	Ohrenscherzen	–	–
Herzkrankungen	–	Palpitationen*	Tachykardie	Myokardinfarkt, Bradykardie, Herzkrankung	–
Gefäßerkrankungen	–	Hitzewallung*	Hypertonie*, Flushing	periphere Ischämie	abnorme Blutung (wie Epistaxis, gastrointestinale Blutung oder Hämaturie)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	–	Gähnen*	Bronchospasmus*, Dyspnoe, Epistaxis	Laryngospasmus, Hyperventilation, Hypoventilation, Stridor, Dysphonie, Schluckauf	interstitielle Lungenkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall (18 %), Übelkeit (24 %), Mundtrockenheit (14 %)	Abdominalschmerzen*, Erbrechen*, Dyspepsie, Obstipation*, Flatulenz	Ösophagitis, Dysphagie, Hämorrhoiden, vermehrter Speichelfluss, Zungenkrankung, Aufstoßen	Meläna, Hämatochezie, Stomatitis, Zungengeschwür, Zahnkrankung, Glossitis, Mundgeschwür	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	–	–	–	abnorme Leberfunktion	schwere Leberstörungen (einschließlich Hepatitis, Ikterus und Leberversagen)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	–	Hautausschlag*, Hyperhidrose	periorbitales Ödem*, Purpura*, Alopezie*, Kaltschweiß, trockene Haut, Urtikaria*	Dermatitis, bullöse Dermatitis, follikulärer Ausschlag, abnorme Haarstruktur, abnormer Hautgeruch	seltene Berichte über schwere kutane unerwünschte Wirkungen (SCAR): z.B. Stevens-Johnson-Syndrom und epidermale Nekrolyse, Angioödem, Gesichtsoödem, Photosensibilität, Hautreaktion, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	–	Myalgie	Osteoarthritis, Muskelschwäche, Rückenschmerzen, Muskelzuckungen	Knochenkrankung	Arthralgie, Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	–	–	Nykturie, Harnverhalt*, Polyurie, Pollakisurie, Miktionsstörung	Oligurie, Harninkontinenz*, verzögertes Wasserlassen	–
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**	Ejakulationsversagen (14 %)	sexuelle Dysfunktion, erektile Dysfunktion	vaginale Blutungen, sexuelle Dysfunktion bei Frauen	Menorrhagie, atrophische Vulvovaginitis, Balanoposthitis, genitaler Ausfluss, Priapismus*, Galaktorrhoe*	Gynäkomastie, Menstruationsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit (10 %)*	Schmerzen im Brustkorb*	Unwohlsein*, Schüttelfrost, Pyrexie*, Asthenie*, Durst	Hernie, geringere Arzneimittelverträglichkeit, Gangstörungen	peripheres Ödem

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Untersuchungen	–	–	Gewichtsabnahme*, Gewichtszunahme*	Anstieg der Alanin-aminotransferase*, Anstieg der Aspartataminotransferase*, abnormer Samen	abnorme klinische Laborergebnisse, veränderte Thrombozytenfunktion, Anstieg des Serum-Cholesterins
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	–	–	–	Verletzung	–
Chirurgische und medizinische Eingriffe	–	–	–	Vasodilatation	–

Falls die Nebenwirkungen bei Depression, Zwangsstörung, Panikstörung, PTBS und sozialer Angststörung auftraten, wurde die Organbezeichnung entsprechend den in den Depressionsstudien verwendeten Organbezeichnungen neu klassifiziert.

† Unter Sertralin wurde bei einem Patienten eine Neoplasie gemeldet, im Placeboarm wurden keine derartigen Fälle verzeichnet.

* diese Nebenwirkungen traten auch im Rahmen der Anwendungsbeobachtung auf.

** Der Nenner beinhaltet die kombinierte Anzahl der Patienten dieser Geschlechtsgruppe: Sertralin (1.118 Männer, 1.424 Frauen), Placebo (926 Männer, 1.219 Frauen)

Gilt nur für kurzzeitige, 1- bis 12-wöchige Studien zu Zwangsstörungen

*** Während der Behandlung mit Sertralin oder kurz nach deren Absetzen wurde über das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

am häufigsten berichteten Symptome sind Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensive Träume), Agitiertheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor und Kopfschmerzen. 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 andauern. Es wird daher geraten, wenn eine Behandlung mit Sertralin nicht mehr erforderlich ist, die Dosis schrittweise zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Ältere Population

SSRI oder SNRI einschließlich Sertralin wurden bei älteren Patienten, bei denen das Risiko dieses unerwünschten Ereignisses erhöht sein kann, mit Fällen einer klinisch bedeutsamen Hyponatriämie in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Insgesamt war das Profil unerwünschter Wirkungen bei mehr als 600 mit Sertralin behandelten Kindern und Jugendlichen im Allgemeinen vergleichbar mit jenem, das in Studie bei Erwachsenen beobachtet wurde. Aus kontrollierten klinischen Studien wurden folgende unerwünschte Wirkungen berichtet (n = 281 mit Sertralin behandelte Patienten):

Sehr häufig (≥ 1/10): Kopfschmerzen (22 %), Insomnie (21 %), Diarrhoe (11 %) und Übelkeit (15 %)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10): Schmerzen im Brustkorb, Manie, Pyrexie, Erbrechen, Anorexie, Affektlabilität, Aggressivität, Agitiertheit, Nervosität, Aufmerksamkeitsstörung, Schwindelgefühl, Hyperkinesien, Migräne, Somnolenz, Tremor, Sehstörungen, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Alpträume, Müdigkeit, Harninkontinenz, Hautausschlag, Akne, Epistaxis, Flatulenz.

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100): verlängertes QT-Intervall im EKG, Suizidversuch, Konvulsionen, extrapyramidale Störungen, Parästhesie, Depression, Halluzination, Purpura, Hyperventilation, Anämie, abnorme

Leberfunktion, Erhöhung der Alaninaminotransferase, Cystitis, Herpes simplex, Otitis externa, Ohrenschmerzen, Augenschmerzen, Mydriasis, Unwohlsein, Hämaturie, pustulärer Hautausschlag, Rhinitis, Verletzung, Gewichtsabnahme, Muskelzucken, abnorme Träume, Apathie, Albuminurie, Pollakisurie, Polyurie, Brustschmerzen, Menstruationsstörungen, Alopecie, Dermatitis, Hauterkrankung, abnormer Hautgeruch, Urtikaria, Bruxismus, Flushing.

Häufigkeit nicht bekannt: Enurese

Klasseneffekte

Aus epidemiologischen Studien, die hauptsächlich bei Patienten im Alter ab 50 Jahre durchgeführt wurden, geht hervor, dass Patienten unter SSRI und trizyklischen Antidepressiva ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche haben. Der zugrundeliegende Mechanismus 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

Die vorliegende Evidenz zeigt, dass Sertralin bei Überdosierung eine breite Sicherheitsspanne aufweist. Es wurden Überdosierungen mit einer Sertralin-Dosis von bis zu 13,5 g berichtet. In Verbindung mit einer Sertralin-Überdosierung wurden Todesfälle gemeldet, vor allem in Kombination mit anderen Arzneimitteln und/oder Alkohol. Daher sollte jede Überdosierung aggressiv medizinisch behandelt werden.

Symptome

Die Symptome einer Überdosierung umfassen Serotonin-vermittelte Nebenwirkungen wie Somnolenz, gastrointestinale Stö-

rungen (wie Übelkeit und Erbrechen), Tachykardie, Tremor, Agitiertheit und Schwindel. Über Koma wurde weniger häufig berichtet.

Behandlung

Ein spezifisches Antidot für Sertralin ist nicht bekannt. Falls nötig, sind bei ausreichender Oxygenierung und Ventilation die Atemwege freizuhalten. 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 Überwachung der Herzfunktion und der anderen Vitalzeichen sowie allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen sollten eingeleitet werden. Forcierte Diurese, Dialyse, Hämo-perfusion oder Austauschtransfusion sind aufgrund des großen Verteilungsvolumens von Sertralin wahrscheinlich wenig Erfolg versprechend.

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: Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)
ATC-Code: N06AB06

Es wurde *in vitro* nachgewiesen, dass Sertralin ein potenter und spezifischer Inhibitor der neuronalen Wiederaufnahme von Serotonin (5-HT) ist; dies führt zu einer Potenzierung der physiologischen Wirkungen von 5-HT an Tiermodellen. Sertralin hat nur sehr geringe Wirkungen auf die neuronale Wiederaufnahme von Norepinephrin und Dopamin. In klinisch wirksamen Dosierungen hemmt Sertralin beim Menschen die Wiederaufnahme von Serotonin durch Thrombozyten. Bei Tieren zeigte Sertralin keine stimulierenden, sedierenden, anticholinergen oder kardiotoxischen Wirkun-

gen. In kontrollierten Studien an gesunden Probanden führte Sertralin nicht zu einer Sedierung und beeinflusste die psychomotorischen Fähigkeiten nicht. Aufgrund der selektiven Hemmung der 5-HT-Wiederaufnahme führt Sertralin zu keiner Steigerung der Katecholamin-Aktivität. Außerdem hat Sertralin keine Affinität zu (cholinergen) Muscarinrezeptoren sowie Serotonin-, Dopamin-, Histamin-, GABA-, Benzodiazepin-, oder adrenergen Rezeptoren. Wie bei anderen klinisch wirksamen Antidepressiva und Antioessiva trat bei Langzeitanwendung von Sertralin eine Herabregulation zerebraler Norepinephrin-Rezeptoren auf.

Es wurde kein Missbrauchspotenzial für Sertralin nachgewiesen. In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie zum Vergleich des Missbrauchrisikos von Sertralin, Alprazolam und d-Amphetamin beim Menschen, führte Sertralin nicht zu positiven subjektiven Wirkungen, die auf ein Missbrauchspotenzial schließen lassen. Dagegen stuften 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 als diskriminativer Stimulus substituierend für d-Amphetamin oder Pentobarbital bei Rhesusaffen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit 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 50–200 mg Sertralin pro Tag oder Placebo. In der Sertralin-Gruppe zeigte sich eine statistisch signifikante 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, so dass 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 Jahren liegen keine Daten vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Sertralin weist in einem Bereich von 50 bis 200 mg eine dosisproportionale Pharmakokinetik auf. Nach einmal täglicher Einnahme von 50 bis 200 mg Sertralin über 14 Tage wurden beim Menschen maximale Plasmaspiegel nach 4,5 bis 8,4 Stunden erreicht. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst die Bioverfügbarkeit von Sertralin-Tabletten nicht wesentlich.

Verteilung

Etwa 98 % des im Kreislauf zirkulierenden Arzneimittels sind an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Sertralin unterliegt in der Leber einem extensiven First-Pass-Stoffwechsel.

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.

Elimination

Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit von Sertralin beträgt ungefähr 26 Stunden (Spanne: 22 bis 36 Stunden). Entsprechend der terminalen Eliminationshalbwertszeit kommt es bis zum Erreichen von Steady-State-Konzentrationen zu einer etwa zweifachen Kumulation; diese Konzentrationen werden eine Woche nach einmal täglicher Verabreichung erreicht. Die Halbwertszeit von N-Desmethylsertralin liegt bei 62–104 Stunden. Sowohl Sertralin als auch N-Desmethylsertralin werden beim Menschen extensiv metabolisiert. Die Metaboliten werden zu gleichen Teilen über Urin und Faeces ausgeschieden. Nur ein geringer Prozentsatz (< 0,2 %) unveränderter Sertralins wird im Urin ausgeschieden.

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 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 von Sertralin bei Jugendlichen und älteren Patienten unterscheidet sich nicht wesentlich von jenem bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 65 Jahren.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberschädigung ist die Halbwertszeit von Sertralin verzögert und die AUC um das Dreifache erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung kam es nicht zu einer signifikanten Kumulation 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 zur Karzinogenese 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 bei männlichen Tieren. Die beobachtete Fetotoxizität stand vermutlich mit toxischen Wirkungen beim Muttertier 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.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:
Mikrokristalline Cellulose
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Povidon K30
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

Filmüberzug – Opadry

Sertralin-Teva® 50 mg Filmtabletten

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 6000
Polysorbat 80
Indigocarmin (E 132)

Sertralin-Teva® 100 mg Filmtabletten

Titandioxid (E 171)
Polyvinylalkohol, partiell hydrolysiert (E 1203)
Macrogol 4000 (E 1521)
Talkum (E 553b)
Eisen (III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
Eisen (II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente und weiß-opake PVC/PVdC/
Aluminium-Blisterpackungen
Blisterstreifen mit 20, 50 und 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

Sertralin-Teva® 50 mg Filmtabletten
66193.00.00

Sertralin-Teva® 100 mg Filmtabletten
66194.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29. Dezember 2006

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt