

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sertralin Ranbaxy 50 mg Filmtabletten  
Sertralin Ranbaxy 100 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Sertralin Ranbaxy 50 mg Filmtabletten*  
Jede Filmtablette enthält 50 mg Sertralin als Sertralinhydrochlorid.

*Sertralin Ranbaxy 100 mg Filmtabletten*  
Jede Filmtablette enthält 100 mg Sertralin als Sertralinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

*Sertralin Ranbaxy 50 mg Filmtabletten*  
Weiße, kapselförmige Filmtablette mit Prägung „50“ auf einer Seite und einer Bruchrille auf der anderen Seite.  
Die Tablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

*Sertralin Ranbaxy 100 mg Filmtabletten*  
Weiße, kapselförmige Filmtablette mit Prägung „100“ auf einer Seite und einer Bruchrille auf der anderen Seite.  
Die Tablette kann in zwei 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
- Soziale Angststörung
- Posttraumatische 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 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 Sertralin erfolgen. Wegen der 24-stündigen Eliminationshalbwertszeit von Sertralin sollten Dosisänderungen nicht häufiger als einmal pro Woche vorgenommen werden.

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

## Erhaltungstherapie

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

### *Depression*

Eine Langzeitbehandlung kann sich auch zur Rezidivprophylaxe von Episoden einer Major-Depression (MDE) eignen. Meist entspricht die zur Rezidivprophylaxe von Episoden einer Major-Depression empfohlene Dosis derjenigen, die während der akuten Episode verwendet wird.

Depressive Patienten sollten über eine ausreichende Zeitspanne von mindestens 6 Monaten behandelt werden, um sicherzustellen, dass sie beschwerdefrei sind.

### *Panikstörung und Zwangsstörung*

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

### *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).

### *Patienten mit 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).

### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

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

## Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

### *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).

### 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 Dosisverringern oder Absetzen des Arzneimittels stark beeinträchtigende Absetzsymptome auftreten, sollte erwogen werden, die zuletzt verordnete Dosis erneut einzunehmen, um diese dann nach Anweisung des Arztes in nunmehr kleineren Schritten zu reduzieren.

### Art der Anwendung

Sertralin sollte einmal täglich morgens oder abends eingenommen werden.

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

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Sertralinhydrochlorid 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 oder Malignes-Neuroleptika-Syndrom (MNS)

Über das Auftreten von potentiell lebensbedrohlichen Syndromen, wie das Serotonin-Syndrom oder das maligne neuroleptische Syndrom ist im Zusammenhang mit SSRIs, einschließlich bei Behandlung mit Sertralin, berichtet worden. Das Risiko des Auftretens dieser Syndrome ist erhöht bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich anderer serotonerger Antidepressiva, Triptanen), mit Arzneimitteln, die den Stoffwechsel von Serotonin beeinflussen (einschließlich MAOIs wie z.B. Methylenblau), mit Antipsychotika und mit anderen Dopamin-Antagonisten sowie bei Opiaten.

Patienten sollten überwacht werden, für den Fall, dass Anzeichen und Symptome eines Serotonin-Syndroms oder malignen neuroleptischen Syndroms auftreten (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.

##### QTc-Verlängerung/ Torsade de Pointes (TdP)

Seit Markteinführung wurde nach Einnahme von Sertralin über Fälle von QTc-Verlängerung und Torsade de Pointes (TdP) berichtet. Überwiegend traten diese bei Patienten mit erhöhtem Risiko für QTc-Verlängerung/TdP auf. Sertralin sollte daher bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine QTc-Verlängerung mit Vorsicht angewendet 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 Krampfanfällen kommen.

Sertralin sollte bei Patienten mit instabiler Epilepsie nicht, und bei solchen mit kontrollierter Epilepsie nur unter sorgfältiger Überwachung gegeben werden. Beim Auftreten eines Krampfanfalls 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.

### Pädiatrische Population

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 liegen nur begrenzt klinische Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen, einschließlich der Auswirkungen auf Wachstum, sexuelle Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung, vor. Einige wenige Fälle von Wachstumsverzögerung und verspäteter Pubertät wurden nach Markteinführung gemeldet. Die klinische Relevanz und Kausalität sind noch nicht geklärt (entsprechende präklinische Daten zur Sicherheit siehe Abschnitt 5.3). Bei einer Langzeittherapie muss der Arzt die pädiatrischen Patienten hinsichtlich Wachstum und Entwicklung überwachen.

### Ungewöhnliche Blutung /Hämorrhagie

Bei Einnahme von SSRIs wurde über ungewöhnliche Blutungen, einschließlich Hautblutungen (Ekchymosen, Purpura) und andere Blutungsereignisse wie gastrointestinale oder gynäkologische Blutungen, einschließlich tödlicher Hämorrhagien, berichtet. Vorsicht ist bei der Einnahme von SSRIs geboten, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit bekannten Auswirkungen auf die Blutplättchenfunktion (z.B. Antikoagulantien, 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 Eliminationshalbwertszeit 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 waren bei älteren und jüngeren Patienten ähnlich.

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

#### Diabetes

Bei Diabetikern kann eine Behandlung mit einem SSRI die Blutzuckereinstellung verändern. Eine Anpassung der Dosierung von Insulin und/oder des oralen Antidiabetikums kann notwendig werden.

#### Elektrokrampftherapie (EKT)

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

#### Grapefruitsaft

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

#### Interferenz mit Urin-Screeningtests

Bei mit Sertralin behandelten Patienten wurde über falsch-positive Ergebnisse in Immunassay-Screeningtests auf Benzodiazepine im Urin berichtet. Dies ist durch die mangelnde Spezifität der Screeningtests bedingt. Falsch-positive Testergebnisse können noch einige Tage nach Absetzen der Sertralin-Therapie auftreten. Anhand confirmatorischer Tests wie Gaschromatographie/Massenspektrometrie lässt sich Sertralin von Benzodiazepinen differenzieren.

#### Engwinkelglaukom

SSRIs einschließlich Sertralin können die Pupillengröße beeinflussen und dadurch zu einer Mydriasis führen. Diese pupillenerweiternde Wirkung kann eine Verengung des Augenwinkels hervorrufen, wodurch es insbesondere bei entsprechend prädisponierten Patienten zu einer Erhöhung des Augeninnendrucks und zu einem Engwinkelglaukom kommen kann. Sertralin sollte daher bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder anamnestisch bekanntem Glaukom mit Vorsicht angewendet werden.

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

#### Kontraindiziert

##### *Monoaminoxidase-Hemmer*

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

Sertralin darf nicht zusammen mit irreversiblen 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 MAO-Hemmer begonnen werden. Sertralin muss mindestens 7 Tage vor Beginn der Behandlung mit einem irreversiblen MAO-Hemmer abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

##### *Reversible selektive MAO-Hemmer (Moclobemid)*

Wegen der Gefahr eines Serotonin-Syndroms sollte Sertralin nicht mit einem reversiblen und selektiven MAO-Hemmer, wie z. B. Moclobemid, kombiniert werden. Nach der Behandlung mit einem reversiblen MAO-Hemmer kann vor dem Beginn der 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 schwach 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 (z.B. Methylenblau) abgebrochen und mit Sertralin weitergeführt oder Sertralin vor der Weiterbehandlung mit einem MAO-Hemmer abgesetzt haben, wurden schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet. Dazu zählten Tremor, Myoklonus, Diaphoresis, Übelkeit, Erbrechen, Hautrötung, Benommenheit und Hyperthermie mit Erscheinungen ähnlich einem malignen neuroleptischen Syndrom, Krämpfe und Todesfälle.

##### *Pimozid*

In einer Studie wurden nach einer niedrigen Einmaldosis Pimozid (2 mg) um etwa 35% erhöhte Pimozid-Spiegel beobachtet. Diese erhöhten Spiegel waren nicht mit Veränderungen im EKG verbunden. Der Mechanismus der Wechselwirkung ist unbekannt. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite von Pimozid ist die gleichzeitige Einnahme von 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 bei der Anwendung von Fentanyl während einer Vollnarkose oder zur Behandlung chronischer Schmerzen geboten, bei der Anwendung von anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich anderer serotonerger Antidepressiva, Triptanen) oder bei der Anwendung von anderen Opiaten.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen

##### *Substanzen, die das QT-Intervall verlängern*

Das Risiko einer QTc-Verlängerung und/ oder ventrikulären Arrhythmien (z.B. TdP) kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Substanzen, die das QTc-Intervall verlängern (z.B. manche Antipsychotika und Antibiotika), erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4).

##### *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 pharmakodynamische 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 placebokontrollierten 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 CYP3A4-Induktoren, z.B. Phenobarbital, Carbamazepin, Johanniskraut und Rifampicin, zu einer Abnahme der Plasmaspiegel von Sertralin führen können.

##### *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 NSARs, 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 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 der Interaktionsstudie mit Grapefruitsaft ist nicht auszuschließen, dass die gleichzeitige Anwendung von Sertralin und starken CYP3A4-Inhibitoren, z.B. Proteasehemmer, Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon, zu einem noch stärkeren Anstieg der Sertralin-Exposition führen würde. Dies gilt auch für mäßig starke CYP3A4-Inhibitoren, z.B. Aprepitant, Erythromycin, Fluconazol, Verapamil und Diltiazem. Die Einnahme starker 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, z.B. Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Fluoxetin und Fluvoxamin, können nicht ausgeschlossen werden.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Schwangerschaft**

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

Bei einigen Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Sertralin eingenommen hatten, wurden ähnliche Symptome wie nach Absetzen von Sertralin beobachtet. Dieses Phänomen wurde auch unter anderen selektiven Serotonin-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 potenzielle 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, Hypertonie, Hypotonie, Hyperreflexie, Tremor, Muskelzittern, Reizbarkeit, Lethargie, anhaltendes Weinen, Somnolenz und Schlafstörungen. Diese Symptome könnten sowohl auf serotonerge Wirkungen als auch auf Entzugssymptome zurückzuführen sein. In den meisten Fällen setzen diese Symptome unmittelbar oder bald (< 24 Stunden) nach der Geburt ein.

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

##### **Stillzeit**

Veröffentlichte Daten zu Sertralin-Spiegeln in der Muttermilch zeigen, dass kleine Mengen an Sertralin und dessen Metabolit N-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**

Tierdaten zeigten keinen Effekt von Sertralin auf Fertilitätsparameter (siehe Abschnitt 5.3).

Berichte von Menschen mit einigen SSRIs haben gezeigt, dass ein Effekt auf die Spermaqualität reversibel ist. Ein Einfluss auf die Zeugungsfähigkeit beim Menschen ist bisher nicht beobachtet worden.

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

Klinisch-pharmakologische Studien haben gezeigt, dass Sertralin keinen Einfluss auf die psychomotorische Leistungsfähigkeit hat. Da Psychopharmaka jedoch die psychischen oder physischen Fähigkeiten für potenziell gefährliche Aufgaben wie das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können, sollten die Patienten zu entsprechender Vorsicht angehalten werden.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

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

Das Profil der Nebenwirkungen, das häufig im Rahmen von doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit Zwangsstörung, Panikstörung, PTBS und sozialer Angststörung beobachtet wurde, war ähnlich dem, welches in klinischen Prüfungen bei Patienten mit Depression ermittelt wurde.

Tabelle 1 listet Nebenwirkungen auf, die nach der Markteinführung (Inzidenz unbekannt) und in placebokontrollierten klinischen Prüfungen (mit insgesamt 2 542 Patienten unter Sertralin-Behandlung und 2 145 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).

Tabelle 1

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
	Pharyngitis	Infektion der oberen Atemwege, Rhinitis	Divertikulitis, Gastroenteritis, Otitis media		
<b>Gutartige und bösartige Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>					
			Neoplasma <sup>1</sup>		
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
			Lymphadenopathie		Leukopenie, Thrombozytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>					
		Überempfindlichkeit	anaphylaktoide Reaktion		Allergie
<b>Endokrine Erkrankungen</b>					
		Hypothyreose			Hyperprolaktinämie, inadäquate Ausschüttung von antidiuretischem Hormon
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>					
	verminderter Appetit, verstärkter Appetit <sup>2</sup>		Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hypoglykämie		Hyponatriämie, Hyperglykämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>					
Schlaflosigkeit (19 %)	Depression <sup>2</sup> , Depersonalisation, Alpträume, Angst <sup>2</sup> , Agitiertheit <sup>2</sup> , Nervosität, verminderte Libido <sup>2</sup> , Bruxismus	Halluzination <sup>2</sup> , Aggression <sup>2</sup> , euphorische Stimmung <sup>2</sup> , Apathie, gestörtes Denken	Konversionsstörung, Arzneimittelabhängigkeit, psychotische Erkrankung <sup>2</sup> , Aggression <sup>2</sup> , Paranoia, Suizidgedanken/ suizidales Verhalten <sup>4</sup> , Schlafwandeln, vorzeitiger Samenerguss		Paroniria
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>					
Schwindelgefühl (11%), Somnolenz (13 %), Kopfschmerzen (21 %)²	Parästhesie <sup>2</sup> , Tremor, erhöhter Muskeltonus, Geschmacksveränderungen, Aufmerksamkeitsstörung	Konvulsion <sup>2</sup> , unwillkürliche Muskelkontraktionen <sup>2</sup> , gestörte Koordination, Hyperkinesie, Amnesie, Hypästhesie <sup>2</sup> , Sprachstörung, orthostatischer Schwindel,	Koma <sup>2</sup> , Choreoathetose, Dyskinesie, Hyperästhesie, Sensibilitätsstörung		Bewegungsstörungen (einschl. extrapyramidalen Symptome wie Hyperkinesie, erhöhter Muskeltonus, Dystonie, Zähneknirschen oder Gangstörungen). Es wurden auch folgende Symptome berichtet, die in Verbindung mit dem Serotonin-Syndrom oder

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 ( 1/10.0 00)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
		Synkope, Migräne <sup>2</sup>			einem malignem neuroleptischen Syndrom stehen: Agitiertheit, Verwirrtheit, Diaphoresis, Diarrhoe, Fieber, Hypertonie, Rigidität und Tachykardie. In einigen Fällen traten diese Symptome zusammen mit dem gleichzeitigen Gebrauch von serotonergen Arzneimitteln auf.  Akathisie und psychomotorische Unruhe (siehe Abschnitt 4.4), zerebrovaskulärer Spasmus (einschließlich dem reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndrom und dem Call-Fleming- Syndrom)
<b>Augenerkrankungen</b>					
	Sehstörungen	Mydriasis <sup>2</sup>	Glaukom, Tränenflussstörung, Skotom, Diplopie, Photophobie, Hyphäma		verändertes Sehvermögen, ungleiche Pupillen
<b>Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths</b>					
	Tinnitus <sup>2</sup>	Ohrenscherzen			
<b>Herzkrankungen</b>					
	Palpitationen <sup>2</sup>	Tachykardie	Myokardinfarkt, Bradykardie, Herzkrankung		Verlängerung des QTc- Intervalls, Torsade de Pointes
<b>Gefäßerkrankungen</b>					
	Hitzewallung <sup>2</sup>	Hypertonie <sup>2</sup> , Hautrötung	periphere Ischämie, Hämaturie		veränderte Blutungsneigung (wie gastrointestinale Blutungen)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>					
	Gähnen <sup>2</sup>	Bronchospasmus <sup>2</sup> , Dyspnoe, Epistaxis	Laryngospasmus, Hyperventilation, Hypoventilation, Stridor, Dysphonie, Schluckauf		Interstitielle Lungenerkrankung
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>					
Diarrhoe (18 %), Übelkeit (24 %), Mundtrockenheit (14 %)	abdominelle Schmerzen <sup>2</sup> , Erbrechen <sup>2</sup> , Obstipation <sup>2</sup> , Dyspepsie, Blähung	Ösophagitis, Dysphagie, Hämorrhoiden, vermehrter Speichelfluss, Zungenerkrankung , Aufstoßen	Melänea, Hämato- chezie, Stomatitis, Zungengeschwür, Zahnerkrankung, Glossitis, Geschwürbildung im Mund		Pankreatitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>					
			veränderte Leberfunktion		schwere Leberstörungen (einschl. Hepatitis, Gelbsucht und Leberversagen)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>					

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 ( 1/10.0 00)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
	Hautausschlag <sup>2</sup> , Hyperhidrose	periorbitale Ödeme <sup>2</sup> , Gesichtsödem, Purpura <sup>2</sup> , Alopezie <sup>2</sup> , kalter Schweiß, trockene Haut, Urtikaria <sup>2</sup> , Pruritus	Dermatitis, bullöse Dermatitis, follikulärer Hautausschlag, veränderte Haarstruktur, veränderter Hautgeruch		seltene Berichte schwerer unerwünschter Hautreaktionen: z.B. Stevens-Johnson- Syndrom und epidermale Nekrolyse, Angioödem, Lichtempfindlichkeit, Hautreaktion
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>					
	Arthralgie, Myalgie	Osteoarthritis, Muskelschwäche, Rückenschmerzen, Muskelzucken	Knochenkrankungen		Muskelkrämpfe
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>					
		Nykturie, Harnverhalt <sup>2</sup> , Polyurie, Pollakisurie, Miktionsstörung, Harninkontinenz <sup>2</sup>	Oligurie, verzögertes Wasserlassen		Enurese
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse<sup>3</sup></b>					
Ejakulationsversagen (14 %)	Erektionsstörung	Vaginalblutung, Sexualstörung, Sexualstörungen bei der Frau, Menstruationsstö- rungen	Menorrhagie, atrophische Vulvovaginitis, Balanoposthitis, Genitalfluor, Priapismus <sup>2</sup> , Galaktorrhoe		Gynäkomastie
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
Müdigkeit (10 %) <sup>2</sup>	Brustschmerz <sup>2</sup> , Unwohlsein <sup>2</sup>	peripheres Ödem, Schüttelfrost, Fieber <sup>2</sup> , Asthenie <sup>2</sup> , Durst	Hernie, verminderte Arzneimittelverträglich- keit, Gangstörungen		
<b>Untersuchungen</b>					
		erhöhte Alaninaminotransfe- rase <sup>2</sup> , erhöhte Aspartatami- notransferase <sup>2</sup> , Gewichtsabnahme <sup>2</sup> , Gewichtszunahme <sup>2</sup>	verändertes Sperma, erhöhter Cholesterinspiegel im Blut		auffällige klinische Laborergebnisse, veränderte Thrombozyten- funktion
<b>Verletzung und Vergiftung</b>					
			Verletzung		
<b>Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>					
			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.

<sup>1</sup> Unter Sertralin wurde bei einem Patienten ein Neoplasma berichtet, während in der Placebo-Gruppe kein Fall berichtet wurde.

<sup>2</sup> Diese Nebenwirkungen traten auch nach Marktzulassung auf.

<sup>3</sup> Der Nenner verwendet die Anzahl der Patienten dieses Geschlechts gruppenkombiniert: Sertralin (1.118 Männer, 1.424 Frauen), Placebo (926 Männer, 1.219 Frauen). Betrifft nur 1- bis 12-wöchige Kurzzeitstudien bei Zwangsstörungen.

<sup>4</sup> Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten wurden während der Behandlung mit Sertralin oder kurze Zeit 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).

#### **Anwendung bei pädiatrischen Patienten**

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

Sehr häufig ( $\geq 1 / 10$ ):

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

Häufig ( $\geq 1 / 100$  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 ( $\geq 1 / 1.000$  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, Ohrenscherzen, Augenschmerzen, Mydriasis, Unwohlsein, Hämaturie, pustulöser Hautausschlag, Rhinitis, Verletzung, Gewichtsabnahme, Muskelzucken, ungewöhnliche Träume, Apathie, Albuminurie, Pollakisurie, Polyurie, Brustschmerzen, Menstruationsstörungen, Alopezie, Dermatitis, Hauterkrankung, veränderter Hautgeruch, Urtikaria, Bruxismus, Hautrötung

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

Enuresis

#### **Klasseneffekte**

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

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung direkt dem

#### **Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

#### **Toxizität**

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

#### **Symptome**

Symptome einer Überdosierung von Sertralin beinhalten Serotonin-vermittelte Nebenwirkungen wie Somnolenz, gastrointestinale Störungen (z. B. Übelkeit und Erbrechen), Tachykardie, Tremor, Agitiertheit und Schwindel. Fälle von Koma wurden berichtet, wenn auch mit geringerer Häufigkeit.

Bei Überdosierung mit Sertralin traten Fälle von QTc-Verlängerung/Torsade de Pointes auf; daher wird bei einer Überdosierung die Überwachung mittels EKG empfohlen.

#### Behandlung

Ein spezifisches Antidot für Sertralin ist nicht bekannt. Es wird empfohlen die Atemwege zu überwachen und frei zu halten und, falls erforderlich, eine ausreichende Ventilation und O<sub>2</sub>-Versorgung sicher zu stellen. Aktivkohle, eventuell in Kombination mit einem Abführmittel, kann 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 (z.B. EKG) und Vitalzeichen sowie allgemeine unterstützende Maßnahmen sollten ebenfalls durchgeführt werden. Forcierte Diurese, Dialyse, Hämoperfusion oder Austauschtransfusion sind aufgrund des großen Verteilungsvolumens von Sertralin wenig Erfolg versprechend.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

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 Noradrenalin-Rezeptoren verbunden.

Sertralin zeigte kein Missbrauchspotential. 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 Missbrauchspotenzial als signifikant höher ein als Placebo. Sertralin führte nicht zu der Stimulation und Angst, die in Verbindung mit d-Amphetamin steht, oder zu der Sedierung und psychomotorischen Störung, die mit Alprazolam einhergeht. Sertralin wirkt nicht als positiver Verstärker bei Rhesusaffen, die auf die Selbstapplikation von Kokain trainiert wurden, noch wirkt es substituierend für d-Amphetamin oder Pentobarbital bei Rhesusaffen.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### *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 – 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, Traumaauslöser, u.a.), die mit einer verringerten Wirkung einhergehen.

#### Pädiatrische Patienten mit Zwangsstörung

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Sertralin (50 - 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 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  $22,25 \pm 6,15$  bzw.  $-3,4 \pm 0,82$  und in der Sertralin-Gruppe bei  $23,36 \pm 4,56$  bzw.  $-6,8 \pm 0,87$ . 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 % der Patienten unter Sertralin gegenüber 37 % der Patienten unter Placebo ( $p = 0,03$ ).

Für diese pädiatrische Population fehlen Langzeitdaten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

#### Kinder und Jugendliche

Für Kinder unter 6 Jahren liegen keine Daten vor.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### Resorption

Beim Menschen werden nach einmal täglicher Einnahme von 50 bis 200 mg Sertralin über 14 Tage maximale Plasmaspiegel 4,5 bis 8,4 Stunden nach der täglichen Gabe erreicht. Durch Nahrungszufuhr wird die Bioverfügbarkeit von Sertralin-Tabletten nicht signifikant beeinflusst.

#### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt ungefähr 98 %.

#### Biotransformation

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

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

#### 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 N-Desmethylsertralin werden im menschlichen Organismus stark metabolisiert, wobei die entstehenden Metaboliten zu gleichen Teilen in Fäzes und Urin ausgeschieden werden. Im Urin findet sich nur ein kleiner Anteil (unter 0,2 %) unverändertes Sertralin wieder.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Sertralin zeigt dosisproportionale Pharmakokinetik über einen Bereich von 50 bis 200 mg.

#### 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 bei Jugendlichen oder 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 moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung kam es nicht zu einer signifikanten Akkumulation von Sertralin.

### *Pharmakogenomik*

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben keinen Hinweis auf Teratogenität oder unerwünschte Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit beim Männchen. Die beobachtete Fetotoxizität stand vermutlich mit toxischen Wirkungen bei der Mutter in Zusammenhang. 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 Nichtnagern zeigten keinen Einfluss auf die Fertilität.

### *Juvenile tierexperimentelle Studien*

An Jungtieren der Ratte wurde eine toxikologische Studie durchgeführt, bei der männlichen und weiblichen Ratten Sertralin oral (mit den Dosen 10, 40 oder 80 mg/kg/Tag) von Tag 21 bis 56 postnatal verabreicht wurde, gefolgt von einer dosisfreien Erholungsphase bis Tag 196 postnatal. Verzögerungen der sexuellen Reifung traten bei männlichen und weiblichen Tieren bei unterschiedlichen Dosierungen auf (bei männlichen Ratten bei 80 mg/kg und bei weiblichen Ratten bei  $\geq 10$  mg/kg). Trotz dieser Befunde wurden keine Sertralin-bedingten Auswirkungen bei den in der Studie erfassten männlichen und weiblichen Reproduktionsendpunkten beobachtet. Darüber hinaus wurden an den Tagen 21 bis 56 postnatal Dehydrierung, Chromorrhinorrhoe und eine Reduktion der durchschnittlichen Gewichtszunahme beobachtet. Alle vorstehend genannten Sertralin-bedingten Auswirkungen waren in der dosisfreien Erholungsphase der Studie reversibel. Die klinische Relevanz dieser Befunde, die nach Verabreichung von Sertralin an Ratten erhoben wurden, wurde nicht festgestellt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

mikrokristalline Cellulose  
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)  
Hyprolose  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

#### Filmüberzug

Hypromellose (E464)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400  
Talkum

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackung aus weißer, undurchsichtiger PVC-Folie mit PVdC-Beschichtung auf der Innenseite; Rückseite aus Aluminiumfolie mit Heißsiegellack-Beschichtung.

Packungen mit 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98 oder 100 Filmtabletten.  
Klinikpackung: 300 (10 x 30) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Basics GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen  
Deutschland  
Tel.: +49 (0)214-40399-0  
Fax: +49 (0)214-40399-199  
E-Mail: info@ranbaxy.de

### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Sertralin Ranbaxy 50 mg Filmtabletten: 1-26065  
Sertralin Ranbaxy 100 mg Filmtabletten: 1-26066

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

12. Oktober 2005/28. Jänner 2008

### **10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2015

### **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig; wiederholte Abgabe verboten.

### **VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH**

Packungen mit 14 und 30 Filmtabletten.

V03-00