

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sertralin Bluefish 50 mg Filmtabletten  
Sertralin Bluefish 100 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Sertralin Bluefish 50 mg Filmtabletten:*

Jede Filmtablette enthält Sertralinhydrochlorid, entsprechend 50 mg Sertralin.

*Sertralin Bluefish 100 mg Filmtabletten:*

Jede Filmtablette enthält Sertralinhydrochlorid, entsprechend 100 mg Sertralin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

*Sertralin Bluefish 50 mg Filmtabletten:*

Weißer, kapselförmige Filmtabletten mit der Prägung „A“ auf einer Seite und einer Bruchkerbe zwischen „8“ und „1“ auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

*Sertralin Bluefish 100 mg Filmtabletten:*

Weißer, kapselförmige Filmtabletten mit der Prägung „A“ auf einer Seite und „82“ auf der anderen Seite.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Sertralin ist indiziert zur Behandlung von:

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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 werden. Nach einer Woche sollte die Dosis auf einmal täglich 50 mg erhöht werden.

Unter diesem Dosisschema verringerte sich die Inzidenz der Nebenwirkungen, die typischerweise bei Panikstörungen in der frühen Behandlungsphase auftreten.

### Titration

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

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

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

### Erhaltungstherapie

Während einer Langzeitbehandlung sollte die niedrigste wirksame Dosis verabreicht werden, mit anschließender Dosisanpassung, abhängig vom therapeutischen Ansprechen.

### *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 Rückfallprävention bei diesen Erkrankungen nicht nachgewiesen wurde.

### *Ältere 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).

### Kinder und Jugendliche

#### *Kinder und Jugendliche mit Zwangsstörung*

Alter 13 - 17 Jahre: Initial 50 mg einmal täglich.

Alter 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).

#### Art der Anwendung

Sertralin sollte einmal täglich entweder morgens oder abends eingenommen werden.

Die Sertralin-Filtablette kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

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

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

#### *Serotonin-Syndrom (SS) oder Malignes-Neuroleptika-Syndrom (MNS)*

Die Entwicklung potenziell lebensbedrohender Syndrome wie das Serotonin-Syndrom oder das Maligne-Neuroleptika-Syndrom wurde bei SSRIs, einschließlich Sertralin, berichtet.

Das mit SSRIs verbundene Risiko eines Serotonin-Syndroms oder eines MNS ist bei gleichzeitiger Anwendung von anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich anderer serotonerger Antidepressiva, Amphetaminen, Triptanen), Arzneimitteln, die den Serotonin-Metabolismus verschlechtern (einschließlich MAOIs, wie z. B. Methylenblau), Antipsychotika, anderen Dopamin-Antagonisten opiatihaltigen Arzneimitteln erhöht. Die Patienten müssen hinsichtlich der Entstehung von Anzeichen und Symptomen des Serotonin-Syndroms und des MNS überwacht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die Symptome eines Serotonin-Syndroms können Veränderungen des mentalen Status, autonome Instabilität, neuromuskuläre Anomalien und/oder gastrointestinale Symptome sein. Eine gleichzeitige Verabreichung von Sertralin und Buprenorphin kann zu einem Serotonin-Syndrom führen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit Buprenorphin klinisch gerechtfertigt ist, wird eine sorgfältige Überwachung des Patienten empfohlen, insbesondere zu Beginn der Behandlung und während Dosiserhöhungen.

#### *Umstellung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs), Antidepressiva oder Arzneimitteln zur Behandlung von Zwangsstörungen*

Daten aus kontrollierten Studien zum optimalen Zeitpunkt der Umstellung von SSRIs, Antidepressiva oder Arzneimitteln auf Sertralin liegen nur begrenzt vor. Eine Umstellung, insbesondere von langwirkenden Substanzen wie z. B. Fluoxetin, muss 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. Amphetaminen, Tryptophan, oder Fenfluramin oder 5-HT-Agonisten, oder dem pflanzlichen Arzneimittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) muss 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. Die Auswirkung auf die QTc-Verlängerung wurde in einer umfassenden QTc-Studie an gesunden Freiwilligen bestätigt, in der das Verhältnis zwischen Exposition und Reaktion statistisch signifikant positiv war. Sertralin muss daher bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für eine QTc-Verlängerung, wie Herzerkrankungen, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie, familiärer Vorgeschichte von QTc-Verlängerung, Bradykardie und gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

### *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 anamnestic 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 darf bei Patienten mit instabiler Epilepsie nicht, und bei solchen mit kontrollierter Epilepsie nur unter sorgfältiger Überwachung gegeben werden. Beim Auftreten eines epileptischen Anfalls muss die Sertralin-Therapie abgebrochen werden.

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

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, von selbstschädigendem Verhalten und Suizide (suizidale Ereignisse) verbunden. Dieses Risiko dauert an, bis es zu einer signifikanten Besserung der Symptome der Depression kommt. Da die Besserung der Symptomatik nicht während den ersten Wochen der Behandlung auftritt, müssen Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig überwacht werden. Es ist eine generelle klinische Erfahrung, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung steigt.

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

Bei Patienten mit suizidalen Ereignissen in der Anamnese oder solchen, die vor Beginn der Therapie stark suizidgefährdet waren, ist das Risiko von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Diese Patienten müssen daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von placebokontrollierten klinischen Studien mit Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte bei Patienten, die jünger als 25 Jahre sind, ein erhöhtes Suizidrisiko verglichen mit Placebo.

Eine sorgfältige Überwachung der Patienten, vor allem bei jenen Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, muss im Speziellen bei Therapiebeginn und bei Dosisänderungen durchgeführt werden. Patienten (und deren Betreuer) müssen auf die Notwendigkeit aufmerksam gemacht werden, jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnliche Verhaltensänderungen sorgsam zu überwachen und bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat zu suchen.

### *Sexuelle Funktionsstörung*

Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs) können Symptome einer sexuellen Funktionsstörung verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden langanhaltende sexuelle Funktionsstörungen berichtet, bei denen die Symptome trotz der Absetzung von SSRIs bestehen blieben.

### *Kinder und Jugendliche*

Sertralin darf 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, vor allem zu Beginn der Behandlung, sorgfältig zu überwachen. Die langfristige Sicherheit im Bezug auf die kognitive, emotionale, körperliche und pubertäre Reifung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahren wurde in einer Langzeitbeobachtungsstudie über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren untersucht (siehe Abschnitt 5.1). 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 diesbezüglich überwachen.

### *Ungewöhnliche Blutung / Hämorrhagie*

Bei Einnahme von SSRIs wurde über ungewöhnliche Blutungen einschließlich Hautblutungen (Ekchymose und Purpura) und andere Blutungsereignisse wie gastrointestinale oder gynäkologische Blutungen, einschließlich solcher mit tödlichem Ausgang, berichtet. SSRI/SRNI können das Risiko einer postpartalen Hämorrhagie erhöhen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8). Vorsicht ist bei der Einnahme von SSRIs geboten, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit bekannten Auswirkungen auf die Blutplättchenfunktion (z. B. Antikoagulanzen, atypische Psychopharmaka und Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)) sowie bei Patienten mit Blutungsstörungen in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.5).

### *Hyponatriämie*

Hyponatriämie kann infolge einer Behandlung mit SSRIs oder SNRIs, einschließlich Sertralin, auftreten. In vielen Fällen scheint dies auf ein Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH) zurückzuführen zu sein. Fälle von 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 der Dauer und Dosis der Behandlung und der 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 mittelschwer, bei einigen Patienten kann die Intensität jedoch schwer sein. Sie treten gewöhnlich innerhalb der ersten Tage nach Beendigung der Behandlung auf, es gab jedoch sehr seltene Berichte über derartige Symptome bei Patienten, die versehentlich eine Dosis ausgelassen haben. Im Allgemeinen sind diese Symptome selbstbegrenzend und klingen innerhalb von 2 Wochen ab, obwohl Sie bei einigen Personen auch länger anhalten können (2-3 Monate oder länger). Es wird daher empfohlen, Sertralin beim Absetzen der Behandlung nach den Bedürfnissen des Patienten allmählich über einige Wochen oder Monate auszuschleichen (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 pharmakokinetische Studie mit wiederholter Gabe bei Probanden mit leichter und stabilisierter Zirrhose zeigte eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit und eine ca. dreimal höhere AUC und maximale Plasmakonzentration ( $C_{\max}$ ) verglichen mit Patienten mit normaler Leberfunktion. Zwischen beiden Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede bei der Plasmaproteinbindung festgestellt. Bei der Anwendung von Sertralin bei Patienten mit Lebererkrankungen ist Vorsicht geboten. Wenn Sertralin bei Patienten mit Leberfunktionsstörung angewendet wird muss eine Verringerung der Dosierung bzw. Verlängerung des Einnahmeintervalls in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung darf Sertralin nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

### *Nierenfunktionsstörung*

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

### *Anwendung bei älteren Patienten*

Über 700 ältere Patienten (> 65 Jahre) nahmen an klinischen Studien teil. Die Art und Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse war bei älteren und jüngeren Patienten ähnlich.

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

### *Diabetes*

Bei Diabetikern kann eine Behandlung mit einem SSRI die Blutzuckereinstellung verändern. Eine Anpassung der Insulindosis und / oder der Dosierung 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-Screening-Tests*

Falsch-positive Urin-Immunoassay-Screening-Tests auf Benzodiazepine wurden bei Patienten unter Sertralin berichtet. Dies kann aufgrund mangelnder Spezifität der Screening-Tests vorkommen. Falsch-positive Testergebnisse können voraussichtlich auch einige Tage nach Beendigung der Sertralin-Therapie auftreten. Bestätigungstests wie Gaschromatographie / Massenspektrometrie, können Sertralin von Benzodiazepinen unterscheiden.

### *Engwinkelglaukom*

SSRIs einschließlich Sertralin können einen Effekt auf die Pupillengröße haben und eine Mydriasis auslösen. Diese mydriatische Wirkung hat das Potential den Augenwinkel zu verengen, den Augeninnendruck zu erhöhen und kann ein Engwinkelglaukom nach sich ziehen, insbesondere bei Patienten, die prädisponiert sind. Deshalb sollte Sertralin bei Patienten mit Engwinkelglaukom, oder Glaukom in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden.

*Sertralin Bluefish enthält Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### **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 wird die Kombination von Sertralin mit einem reversiblen und selektiven MAO-Hemmer, wie z. B. Moclobemid, nicht empfohlen. 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 nicht-selektive MAO-Hemmer (Linezolid)*

Das Antibiotikum Linezolid ist ein schwacher, reversibler und nicht-selektiver MAO-Hemmer und darf 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, Schwindel und Hyperthermie mit Erscheinungen ähnlich einem malignen neuroleptischen Syndrom, Krämpfe und Todesfälle.

###### *Pimozid*

In einer Studie wurden nach einer niedrigen Einzeldosis Pimozid (2 mg) um etwa 35 % erhöhte Pimozid-Spiegel beobachtet. Diese erhöhten Spiegel gingen nicht mit EKG-Veränderungen einher. Obwohl der Mechanismus dieser Interaktion nicht bekannt ist, ist aufgrund der geringen therapeutischen Breite von Pimozid 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 psychomotorische und kognitive Leistungsfähigkeit bei gesunden Probanden 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.

Auch bei gleichzeitiger Anwendung mit Opioiden [z. B. Fentanyl (zur Allgemeinanästhesie und für die Behandlung von chronischen Schmerzen)], anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich anderer serotonerger Antidepressiva, Amphetaminen und Triptanen) und anderen opiathaltigen Arzneimitteln (zum Beispiel Buprenorphin), da das Risiko eines Serotonin-Syndroms, einer potentiellen lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

## 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 Abschnitte 4.4 und 5.1).

### *Lithium*

Bei der gleichzeitigen Gabe von Lithium und Sertralin zeigte sich in einer placebo-kontrollierten Studie an gesunden Probanden keine signifikante Veränderung der Pharmakokinetik von Lithium, jedoch zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Tremor im Vergleich zu den Patienten, die Placebo erhielten, was auf eine mögliche pharmakodynamische Interaktion hindeutet. Bei gleichzeitiger Gabe von Sertralin und Lithium müssen die Patienten entsprechend überwacht werden.

### *Phenytoin*

Die langfristige Gabe von 200 mg Sertralin pro Tag zeigte in einer placebo-kontrollierten Studie bei gesunden Probanden 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 bei Patienten, die Sertralin eingenommen haben, berichtet wurden. Die gleichzeitige Gabe von Phenytoin, ein bekannter CYP3A4-Induktor, kann zudem die Plasmaspiegel von Sertralin reduzieren.

### *Metamizol*

Die gleichzeitige Anwendung von Sertralin und Metamizol, welches ein Induktor für metabolisierende Enzyme wie CYP2B6 und CYP3 ist, kann eine Reduktion in der Plasmakonzentration von Sertralin mit einer potenziellen Abnahme der klinischen Wirksamkeit bewirken. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Metamizol und Sertralin Vorsicht geboten; das klinische Ansprechen und/oder die Wirkstoffspiegel müssen entsprechend überwacht werden.

Es ist nicht auszuschließen, dass andere CYP3A4-Induktoren, wie z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Johanniskraut und Rifampicin die Plasmaspiegel von Sertralin reduzieren können.

### *Triptane*

Nach der Gabe von Sertralin und Sumatriptan wurde in der Anwendung nach Markteinführung in seltenen Fällen über Schwäche, Hyperreflexie, Koordinationsstörungen, Verwirrung, 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, muss der Patient entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

### *Warfarin*

Bei der gleichzeitigen 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 muss die Prothrombinzeit sorgfältig kontrolliert werden, wenn eine Therapie mit Sertralin begonnen bzw. beendet wird.

### *Sonstige Arzneimittelwechselwirkungen, Digoxin, Atenolol, Cimetidin*

Die gleichzeitige Anwendung mit Cimetidin verursachte eine erhebliche Abnahme der Eliminationsrate von Sertralin. Die klinische Relevanz dieser Veränderungen ist nicht bekannt.

Sertralin zeigte keinen Effekt auf die beta-adrenerge Blockadewirkung von Atenolol. Es zeigten sich bei der Gabe von 200 mg Sertralin pro Tag keine Interaktionen mit Digoxin.

### *Arzneimittel, die die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen*

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

### *Neuromuskuläre Hemmer*

SSRIs können die Plasmacholinesterase-Aktivität reduzieren und dadurch zu einer Verlängerung der neuromuskulären Hemmwirkung von Mivacurium oder anderen neuromuskulären Hemmern führen.

### *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.

Nach Genuss von drei Gläsern Grapefruitsaft täglich waren die Plasmaspiegel von Sertralin in einer Cross-Over-Studie an 8 gesunden Japanern um etwa 100 % erhöht. Daher muss der Konsum von Grapefruitsaft während einer Behandlung mit Sertralin vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Basierend auf der Interaktionsstudie mit Grapefruitsaft kann nicht ausgeschlossen werden, dass es nach gleichzeitiger Verabreichung von Sertralin und starken CYP3A4-Inhibitoren, wie z. B. Proteasehemmern, Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon zu einer noch höheren Sertralin-Exposition kommen könnte. Das gilt auch für mäßige CYP3A4-Inhibitoren, wie z. B. Aprepitant, Erythromycin, Fluconazol, Verapamil und Diltiazem. Die Einnahme von starken CYP3A4-Inhibitoren muss während der Behandlung mit Sertralin vermieden werden.

Die Plasmaspiegel von Sertralin sind bei langsamen im Vergleich zu schnellen CYP2C19-Metabolisierern um etwa 50 % höher (siehe Abschnitt 5.2). Eine Interaktion mit starken CYP2C19-Inhibitoren, wie z. B. Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Fluoxetin und Fluvoxamin kann 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, das ist wahrscheinlich auf die durch die pharmakodynamische Wirkung der Substanz bedingte Toxizität bei der Mutter und /oder die direkte pharmakodynamische Wirkung der Substanz auf den Fötus zurückzuführen (siehe Abschnitt 5.3).

Bei einigen Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Sertralin eingenommen hatten, wurden ähnliche Symptome wie nach Absetzen von Sertralin beobachtet. Dieses Phänomen wurde auch unter anderen selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) beobachtet. Die Einnahme von Sertralin während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Zustand der Patientin lässt einen Nutzen der Behandlung erwarten, der das potentielle Risiko übertrifft.

Neugeborene, deren Mütter Sertralin bis in spätere Stadien der Schwangerschaft, insbesondere bis ins dritte Trimenon, angewendet haben, sollten beobachtet werden. Folgende Symptome können beim Neugeborenen auftreten, wenn die Mutter Sertralin in späteren Stadien der Schwangerschaft anwendet: Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krampfanfälle, instabile Körpertemperatur, Schwierigkeiten beim Trinken, Erbrechen, Hypoglykämie, Hypertonie, Hypotonie, Hyperreflexie, Tremor, Muskelzittern, Reizbarkeit, Lethargie, anhaltendes Weinen, Somnolenz und Schlafstörungen. Diese Symptome können entweder durch serotonerge Effekte oder durch Absetzsymptome bedingt sein. In der Mehrzahl der Fälle beginnen die Komplikationen unmittelbar oder bald (< 24 Stunden) nach der Geburt.

Epidemiologische Daten vermuten, dass die Anwendung von SSRIs (Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer) in der Schwangerschaft, besonders in der späten Schwangerschaft, das Risiko einer persistierenden pulmonalen Hypertonie (PPHN) beim Neugeborenen erhöhen könnte. Das beobachtete Risiko betrug ca. 5 Fälle pro 1.000 Schwangerschaften. In der Normalbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von PPHN beim Neugeborenen pro 1.000 Schwangerschaften auf.

Beobachtungsdaten weisen auf ein erhöhtes Risiko (weniger als das 2-fache) für eine postpartale Hämorrhagie infolge einer Exposition gegenüber SSRI/SNRI innerhalb des Monats vor der Geburt hin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

#### *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*

Tierexperimentelle Studien zeigten keinen Einfluss von Sertralin auf die Fertilitätsparameter (siehe Abschnitt 5.3). Fallberichte in Zusammenhang mit einigen SSRIs haben gezeigt, dass die Wirkung auf die Spermienqualität beim Menschen reversibel ist. Ein Einfluss auf die Fertilität von Menschen wurde bislang nicht beobachtet.

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

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

### **4.8 Nebenwirkungen**

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

Das Profil der Nebenwirkungen, das häufig im Rahmen von doppelblinden, placebo-kontrollierten 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.

Die *Tabelle 1* zeigt die Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung (Häufigkeit nicht bekannt) und in placebo-kontrollierten klinischen Studien (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*

Häufigkeit von Nebenwirkungen aus placebo-kontrollierten klinischen Studien bei Depression, Zwangsstörung, Panikstörung, PTBS und sozialer Angststörung. Gepoolte Analyse und Daten seit Markteinführung (Häufigkeit nicht bekannt)

<b>Sehr häufig</b> (≥ 1/10)	<b>Häufig</b> (≥ 1/100 bis < 1/10)	<b>Gelegentlich</b> (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	<b>Selten</b> (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	<b>Nicht bekannt</b> (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>				
	Pharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Rhinitis	Gastroenteritis, Otitis media	Divertikulitis§	
<i>Gutartige und bösartige Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</i>				
		Neoplasie		
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>				
			Lymphadenopathie, Thrombozytopenie*§, Leukopenie*§	
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>				
		Überempfindlichkeit*, saisonale Allergie*	Anaphylaktoide Reaktion*	
<i>Endokrine Erkrankungen</i>				
		Hypothyreose*	Hyperprolaktinämie*§, inadäquate antidiuretische Hormonsekretion*§	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>				
	verminderter Appetit, verstärkter Appetit*		Diabetes mellitus*, Hypercholesterinämie, Hypoglykämie*, Hyperglykämie*§, Hyponatriämie*§	

<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>				
Schlaflosigkeit	Depression*, Depersonalisation, Alpträume, Angst*, Agitiertheit*, Nervosität, verminderte Libido*, Bruxismus*	Halluzination*, Aggression*, euphorische Stimmung*, Apathie, gestörtes Denken, psychotische Erkrankung*, Paranoia, Suizidgedanken / suizidales Verhalten	Konversionsstörung*§, Arzneimittelabhängigkeit, Schlafwandeln, vorzeitiger Samenerguss, Paroniria*§	
<i>Erkrankung des Nervensystems</i>				
Schwindel, Somnolenz, Kopfschmerzen**	Parästhesie*, Tremor, erhöhter Muskeltonus*, Geschmacksveränderungen, Aufmerksamkeitsstörung, Bewegungsstörungen (einschließlich extrapyramidaler Symptome wie Hyperkinesie, erhöhter Muskeltonus, Dystonie, Zähneknirschen oder Gangstörungen)	Konvulsion*, unwillkürliche Muskelkontraktion*, gestörte Koordination, Hyperkinesie*, Amnesie, Hypästhesie*, Sprachstörungen, orthostatischer Schwindel, Synkope*, Migräne*	Koma*, Choreoathetose§, Dyskinesie, Hyperästhesie, Sensibilitätsstörung, Akathisie (siehe Abschnitt 4.4), zerebro-vaskulärer Spasmus (einschließlich dem reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndrom und Call- Fleming-Syndrom)*§, psychomotorische Unruhe*§ (siehe Abschnitt 4.4).  Es wurden auch folgende Symptome berichtet, die in Verbindung mit dem Serotonin-Syndrom* oder einem malignen neuroleptischen Syndrom stehen: Agitiertheit, Verwirrtheit, Diaphoresis, Diarrhoe, Fieber, Hypertonie, Rigidität und Tachykardie§. In einigen Fällen traten diese Symptome zusammen mit dem gleichzeitigen Gebrauch von serotonergen Arzneimitteln auf.	

<i>Augenerkrankungen</i>				
	Sehstörungen*	Mydriasis*	Glaukom, Tränenflussstörung, Skotom, Diplopie, Photophobie, Hyphäma <sup>§</sup> , ungleiche Pupillen <sup>§</sup> , verändertes Sehvermögen <sup>§</sup>	Makulopathie
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				
	Tinnitus*	Ohrenschmerzen		
<i>Herzerkrankungen</i>				
	Palpitationen*	Tachykardie*, Herzerkrankung	Myokardinfarkt* <sup>§</sup> , Bradykardie, Torsade de Pointes* <sup>§</sup> (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1), Verlängerung des QTc- Intervalls* (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1)	
<i>Gefäßerkrankungen</i>				
	Hitzewallung*	Hypertonie*, Hautrötung, abnorme Blutungen (wie gastrointestinale Blutungen)*, Hämaturie*	periphere Ischämie	
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraum und Mediastinums</i>				
	Gähnen*	Bronchospasmus*, Dyspnoe, Epistaxis*	Laryngospasmus, Hyperventilation, Hypoventilation, Stridor* <sup>§</sup> , Dysphonie, Schluckauf, Interstitielle Lungenerkrankung* <sup>§</sup>	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>				
Diarrhoe, Übelkeit, Mundtrocken- heit	abdominale Schmerzen*, Erbrechen*, Obstipation*, Dyspepsie, Blähungen	Ösophagitis, Dysphagie, Hämorrhoiden, vermehrter Speichelfluss, Zungenerkrankungen, Aufstoßen, Meläna, Zahnerkrankung, Glossitis	Hämatochezie, Stomatitis, Zungengeschwür, Geschwürbildung im Mund, Pankreatitis* <sup>§</sup>	Mikros- kopische Kolitis

<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>				
			Veränderte Leberfunktion, schwere Leberstörungen (einschließlich Hepatitis, Gelbsucht und Leberversagen)	
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>				
	Hautausschlag*, Hyperhidrose	periorbitale Ödeme*, Gesichtsödem, Purpura*, Alopezie*, kalter Schweiß, trockene Haut, Urtikaria*, Pruritus*, Dermatitis	Bullöse Dermatitis, follikulärer Hautausschlag, veränderte Haarstruktur, veränderter Hautgeruch, seltene Berichte schwerer unerwünschter Hautreaktionen: z. B. Stevens- Johnson- Syndrom* und epidermale Nekrolyse*§, Hautreaktion*§, Lichtempfindlichkeit§, Angioödem	
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>				
	Arthralgie*, Myalgie, Rückenschmerzen	Osteoarthritis, Muskelschwäche, Muskelzucken, Muskelkrämpfe*	Rhabdomyolyse*§, Knochenkrankungen	Trismus*
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>				
		Nykturie, Harnverhalt, Polyurie, Pollakisurie, Miktionsstörungen, Harninkontinenz*	Oligurie, verzögertes Wasserlassen*	
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>				
Ejakulations- versagen	Erektionsstörung, Menstruationsstörungen*	Vaginalblutung, Sexualstörung (siehe Abschnitt 4.4), Sexualstörungen bei der Frau (siehe Abschnitt 4.4), Menorrhagie	Atrophische Vulvovaginitis, Balanoposthitis*§, Genitalfluor, Priapismus*, Galaktorrhoe*, Gynäkomastie*	postpartale Hämorrhagie**

<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>				
Müdigkeit*	Brustschmerz*, Unwohlsein*, Asthenie*, Pyrexie*	Peripheres Ödem, Schüttelfrost, Durst, Gangstörung*	Hernie, verminderte Arzneimittel- verträglichkeit	
<i>Untersuchungen</i>				
	Gewichtszunahme*	Erhöhte Alanin- Aminotransferase*, erhöhte Aspartat- Aminotransferase*, Gewichtsabnahme*	verändertes Sperma, erhöhtes Blutcholesterin*, auffällige klinische Laborergebnisse, veränderte Thrombozytenfunktion*§	
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>				
	Verletzungen			
<i>Chirurgische und medizinische Eingriffe</i>				
			Vasodilatationsverfahren	
<p>* Nach der Markteinführung beobachtete Nebenwirkung.  § Nebenwirkungshäufigkeit, d.h. geschätzte Obergrenze des 95% Konfidenzintervalls nach der Dreisatzrechnung („The Rule of Three“)  ** Dieses Ereignis wurde für die therapeutische Klasse der SSRI/SNRI berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).</p>				

#### *Absetzsymptome bei Beendigung der Sertralin-Behandlung:*

Das (insbesondere plötzliche) Absetzen von Sertralin führt häufig zu Absetzsymptomen. Schwindel, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesie), 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 Ereignisse leicht bis mäßig schwer und selbstbegrenzend, bei manchen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein und/oder länger andauern. Es wird daher geraten, die Dosis schrittweise auszuschleichen, wenn eine Behandlung mit Sertralin nicht mehr erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### *Ältere 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).

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### *Sehr häufig (≥ 1 / 10):*

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

*Häufig ( $\geq 1 / 100$  bis  $< 1 / 10$ ):*

Brustschmerzen, Manie, Fieber, Erbrechen, Anorexie, Affektlabilität, Aggression, Agitiertheit, Nervosität, Aufmerksamkeitsstörung, Schwindel, Hyperkinesie, 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 (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1), Suizidversuch, Konvulsion, extrapyramidale Störungen, Parästhesie, Depression, Halluzination, Purpura, Hyperventilation, Anämie, veränderte Leberfunktion, erhöhte Alaninaminotransferase, Zystitis, Herpes simplex, Otitis externa, Ohrenschmerzen, Augenschmerzen, Mydriasis, Unwohlsein, Hämaturie, pustulöser Hautausschlag, Rhinitis, Verletzung, Gewichtsabnahme, Muskelzucken, ungewöhnliche Träume, Apathie, Albuminurie, Pollakisurie, Polyurie, Brustschmerzen, Menstruationsstörungen, Alopezie, Dermatitis, Hauterkrankung, veränderter Hautgeruch, Urtikaria, Bruxismus, Hautrötung.

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

Enuresis.

#### *Klasseneffekte*

Epidemiologische Studien, die hauptsächlich an Patienten im Alter von 50 Jahren und älter durchgeführt wurden, zeigen ein erhöhtes Risiko bei Patienten, die selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs) oder trizyklische Antidepressiva (TCAs) einnehmen. Der Mechanismus, der diesem Risiko zugrunde liegt, ist unbekannt.

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

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trasengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

#### *Toxizität*

Sertralin weist abhängig von der Patientenpopulation und/oder einer gleichzeitigen Behandlung mit anderen Arzneimitteln einen Sicherheitsspielraum auf. Todesfälle traten bei Intoxikation mit Sertralin nach alleiniger Anwendung auf oder wenn gleichzeitig andere Arzneimittel und/oder Alkohol eingenommen wurden. Daher sollte jede Überdosierung konsequent medizinisch behandelt werden.

#### *Symptome*

Die Symptome einer Sertralin-Überdosis 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 (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1).

#### *Behandlung*

Es sind keine spezifischen Antidots gegen Sertralin 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 ebenso effektiv wie oder wirkungsvoller als eine Magenspülung sein und sollte bei der Behandlung einer Überdosierung in Betracht gezogen werden. Induziertes Erbrechen wird nicht empfohlen. Eine generelle Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktionen (z. B. EKG) und Vitalzeichen sowie symptomatische und allgemeine unterstützende Maßnahmen sollten ebenfalls durchgeführt werden. Forcierte Diurese, Dialyse, Hämoperfusion und Austauschtransfusion sind angesichts des großen Verteilungsvolumens von Sertralin wahrscheinlich nicht wirksam.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Wirkmechanismus

Sertralin ist *in vitro* ein potenter und selektiver Hemmer der neuronalen Wiederaufnahme von Serotonin (5-HT), wodurch im Tiermodell die physiologische Wirkung von 5-HT 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 Probanden zeigte Sertralin keine sedierenden Eigenschaften und veränderte nicht die psychomotorische Leistungsfähigkeit. Wegen seiner selektiven Hemmwirkung auf die 5-HT-Wiederaufnahme beeinflusst Sertralin die Katecholaminaktivität nicht. Sertralin zeigt keine Affinität zu Muskarin-(cholinergen), Serotonin-, Dopamin-, adrenergen, Histamin-, GABA- oder Benzodiazepin-Rezeptoren. Wie auch bei anderen klinisch wirksamen Antidepressiva und Arzneimitteln zur Behandlung der Zwangsstörung war die chronische Verabreichung von Sertralin im Tiermodell mit einer Verminderung der Ansprechbarkeit zerebraler Noradrenalinrezeptoren verbunden.

Sertralin zeigte kein Missbrauchspotenzial. In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie zum diesbezüglichen Vergleich von Sertralin, Alprazolam und d-Amphetamin beim Menschen zeigte Sertralin keine positiven subjektiven Effekte, die auf ein Missbrauchspotenzial hindeuteten. Dagegen 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.

#### *Kardiale Elektrophysiologie*

In einer umfangreichen QTc-Studie, durchgeführt im Steady State bei supratherapeutischer Exposition an gesunden Probanden (behandelt mit 400 mg/Tag, d. h. dem Doppelten der höchsten empfohlenen Tagesdosis) lag die obere Grenze des zweiseitigen 90 %-Konfidenzintervalls für die zeitadjustierte LeastSquare-Mittelwertdifferenz der QTcF zwischen Sertralin und Placebo (11,666 ms) über dem vordefinierten Grenzwert von 10 ms 4 Stunden nach Dosisgabe. Die Exposition-Reaktion-Analyse zeigte ein leicht positives Verhältnis zwischen QTcF und Sertralin-Plasmakonzentrationen [0,036 ms/(ng/ml);  $p < 0,0001$ ]. Basierend auf dem Exposition-Reaktion-Modell liegt der Grenzwert für eine klinisch signifikante Verlängerung des QTcF (d. h. prognostiziertes 90 %-KI übersteigt 10 ms) bei mindestens 2,6-mal der durchschnittlichen  $C_{\max}$  (86 ng/ml) nach der höchsten empfohlenen Sertralin-Dosis (200 mg/Tag, siehe Abschnitte 4.4, 4.5, 4.8 und 4.9).

#### *Kinder und Jugendliche 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 18 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  $22,25 \pm 6,15$  und  $-3,4 \pm 0,82$  und in der Sertralin-Gruppe bei  $23,36 \pm 4,56$  und  $-6,8 \pm 0,87$ . 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 klinischer Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit.

#### Kinder und Jugendliche

Für Kinder unter 6 Jahren liegen keine Daten vor.

#### *Sicherheitsstudie nach Markteinführung SPRITES*

Nach der Zulassung wurde eine Beobachtungsstudie mit 941 Patienten im Alter von 6 bis 16 Jahren durchgeführt, um die Langzeit-Sicherheit der Behandlung mit Sertralin (mit und ohne Psychotherapie) im Vergleich zu einer Psychotherapie hinsichtlich der kognitiven, emotionalen, körperlichen und pubertären Entwicklung über einen Zeitraum bis zu 3 Jahren zu untersuchen. Diese Studie wurde im klinischen Praxisumfeld bei Kindern und Jugendlichen mit der Primärdiagnose Zwangsstörung, Depression oder anderer Angststörung durchgeführt und bewertete die kognitive Funktion [bewertet mittels Trails B-Test und den Metakognitionsindex des Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF), die Verhaltens-/Emotionsregulation (bewertet mittels Behavioral Regulation Index des BRIEF) und die körperliche/pubertäre Entwicklung (bewertet mittels standardisierten Größe/Gewicht/Body-Mass-Index (BMI) und Tanner-Stadium)]. Sertralin ist bei Kindern und Jugendlichen nur für Patienten ab 6 Jahren mit Zwangsstörungen zugelassen (siehe Abschnitt 4.1).

Die auf Geschlechts- und Altersnorm standardisierten primären Endpunkte zeigten, dass die Gesamtergebnisse mit einer normalen Entwicklung übereinstimmten. Mit Ausnahme des Gewichts wurden bei den primären Endpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet. In Vergleichsanalysen wurde ein statistisch signifikantes Ergebnis für das standardisierte Gewicht beobachtet; das Ausmaß der Gewichtsveränderung war jedoch gering [mittlere (SD) Änderung in standardisierten Z-Scores  $< 0,5$  SD]. Es bestand ein Dosis-Wirkungs-Zusammenhang bei der Gewichtszunahme.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Beim Menschen werden nach einmal täglicher Einnahme von 50 mg bis 200 mg Sertralin über 14 Tage maximale Plasmaspiegel 4,5 bis 8,4 Stunden nach der täglichen Gabe erreicht. Die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung hat keinen signifikanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Sertralin Bluefish.

### Verteilung

Etwa 98 % des zirkulierenden Arzneimittels sind an Plasmaproteine gebunden.

### Biotransformation

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

Aufgrund klinischer und *In-vitro*-Daten kann davon ausgegangen werden, dass Sertralin über mehrere Wege, einschließlich CYP3A4, CYP2C19 (siehe Abschnitt 4.5) und CYP2B6, metabolisiert wird. Sertralin und sein Hauptmetabolit Desmethylsertralin sind *in vitro* auch Substrate von P-Glykoprotein.

### Elimination

Die mittlere Halbwertszeit von Sertralin liegt bei ca. 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 – 104 Stunden. Sowohl Sertralin als auch N-Desmethylsertralin werden im menschlichen Organismus stark metabolisiert, wobei die entstehenden Metaboliten zu gleichen Teilen in Faeces und Urin ausgeschieden werden. Im Urin findet sich nur ein kleiner Anteil (unter 0,2 %) unverändertes Sertralin wieder.

### Linearität/Nicht-Linearität

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

### Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

#### *Kinder und Jugendliche 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 Titrationschritte von 25 mg werden daher bei Kindern empfohlen, insbesondere bei niedrigem Körpergewicht. Jugendliche könnten die gleichen Dosen erhalten wie Erwachsene.

#### *Jugendliche und ältere Patienten*

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

#### *Leberfunktionsstörung*

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

#### *Nierenfunktionsstörung*

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

### *Pharmakogenomik*

Die Plasmaspiegel von Sertralin waren bei langsamen im Vergleich zu schnellen CYP2C19-Metabolisierern um etwa 50 % höher. Die klinische Bedeutung ist unklar und die Dosis muss abhängig vom klinischen Ansprechen der Patienten titriert werden.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen. In Studien zur Reproduktionstoxizität an Tieren konnten keine teratogenen Effekte oder unerwünschte Wirkungen auf die männliche Fertilität nachgewiesen werden. Die beobachtete Fetotoxizität stand vermutlich im Zusammenhang mit maternaler Toxizität. Die postnatale Überlebensrate der Jungtiere und das Körpergewicht verringerten sich nur während der ersten Tage nach der Geburt. Es wurde gezeigt, dass die frühe postnatale Sterblichkeit wegen einer in-utero Exposition nach Tag 15 der Schwangerschaft zustande kam. Postnatale Entwicklungsverzögerungen bei den Nachkommen von behandelten Muttertieren, sind wahrscheinlich auf die Muttertiere zurückzuführen und sind daher für menschliches Risiko nicht relevant. Tierische Daten von Nagern und Nicht-Nagern offenbarten keine Auswirkungen auf die Fertilität.

### *Juvenile tierexperimentelle Studien*

An Jungtieren der Ratte wurde eine toxikologische Studie durchgeführt, bei der männlichen und weiblichen Ratten Sertralin oral von Tag 21 bis 56 postnatal (mit den Dosen 10, 40 oder 80 mg/kg/Tag) 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), ohne dass die beurteilten Reproduktionsendpunkte sertralinbedingte Auswirkungen erfuhren. Darüber hinaus wurden an den Tagen 21 bis 56 Dehydrierung, Chromorhinorrhoe und eine Reduktion der durchschnittlichen Gewichtszunahme beobachtet. Alle vorstehend genannten sertralinbedingten Auswirkungen waren in der dosisfreien Erholungsphase der Studie reversibel. Die klinische Relevanz dieser Befunde, die mittels der Verabreichung von Sertralin an Ratten erhoben wurden, wurde nicht festgestellt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### ***Tablettenkern:***

Kalziumhydrogenphosphat-Dihydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Hydroxypropylcellulose  
Natriumstärkeglykolat (Typ A)  
Magnesiumstearat

#### ***Filmüberzug:***

Opadry Weiß OY-S-73355 bestehend aus:  
Titandioxid (E 171)  
Hypromellose  
Macrogol 400  
Polysorbat 80

### **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 weißem undurchsichtigen PVC-Aluminium oder weißem undurchsichtigen PVdC-PVC/Aluminium in einer Faltschachtel:

10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 84 und 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

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

Bluefish Pharmaceuticals AB  
Gävlegatan 22  
113 30 Stockholm  
Schweden

### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Sertralin Bluefish 50 mg Filmtabletten: 1-31758

Sertralin Bluefish 100 mg Filmtabletten: 1-31759

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Jänner 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. November 2016

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

Februar 2023

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.