ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sertralin Pfizer 50 mg Filmtabletten
Sertralin Pfizer 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Sertralin Pfizer 50 mg Filmtabletten
Eine Filmtablette enthält 50 mg Sertralin als Hydrochlorid.

Sertralin Pfizer 100 mg Filmtabletten
Eine Filmtablette enthält 100 mg Sertralin als Hydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sertralin Pfizer 50 mg Filmtabletten
Weiße, kapselförmige Filmtabletten (10,3 x 4,2 mm) mit Bruchrille, mit dem Aufdruck „ZLT 50“ auf der einen Seite und „Pfizer“ auf der anderen Seite der Tablette. Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

Sertralin Pfizer 100 mg Filmtabletten
Weiße, kapselförmige Filmtabletten (13,1 x 5,2 mm) mit dem Aufdruck „ZLT 100“ auf der einen Seite und „Pfizer“ auf der anderen Seite der Tablette.

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 und die Dosis nach einer Woche auf einmal täglich 50 mg erhöht werden. Unter diesem Dosisschema verringerte sich die Inzidenz der Nebenwirkungen, die typischerweise bei Panikstörungen in der frühen Behandlungsphase auftreten.

Titration

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

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

Erhaltungstherapie

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

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

Panikstörung und Zwangsstörung
Die Fortsetzung der Behandlung bei Panikstörung und Zwangsstörung ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen, da eine Rückfallprophylaxe 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
13 bis 17 Jahre*:* Initial 50 mg einmal täglich.
6 bis 12 Jahre: Initial 25 mg einmal täglich. Nach einer Woche kann die Dosierung auf 50 mg einmal täglich erhöht werden.

Die weiteren Dosen können bei unzureichendem Ansprechen nach Bedarf über einen Zeitraum von mehreren Wochen in Schritten von jeweils 50 mg gesteigert werden. Die maximale Tagesdosis beträgt 200 mg. Bei einer Steigerung der Dosis auf über 50 mg sollte allerdings das im Vergleich zu Erwachsenen generell niedrigere Körpergewicht von Kindern berücksichtigt werden. Zwischen den einzelnen Dosisänderungen sollten Abstände von mindestens 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 auch Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Sertralin sollte einmal täglich entweder morgens oder abends eingenommen werden.
Die Sertralin-Filmtabletten können 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 bis zwei Wochen schrittweise reduziert werden, um das Risiko von Absetzsymptomen zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Falls nach Dosisverringerung oder Absetzen des Arzneimittels stark beeinträchtigende Absetzsymptome auftreten, sollte erwogen werden, die zuletzt verordnete Dosis erneut einzunehmen, um diese dann nach Anweisung des Arztes in nunmehr kleineren Schritten zu reduzieren.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Serotonin Syndrom oder Malignes-Neuroleptika-Syndrom (MNS)
Die Entwicklung möglicherweise lebensbedrohender Syndrome wie das Serotonin-Syndrom oder das Maligne-Neuroleptika-Syndrom (MNS) 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 und opiathaltigen Arzneimitteln erhöht. Die Patienten sollten hinsichtlich der Entstehung von Anzeichen und Symptomen des Serotonin-Syndroms und des MNS überwacht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Umstellung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (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. Amphetaminen, 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 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 sollte 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 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 epileptischen Anfalls sollte die Sertralin-Therapie abgebrochen werden.

Suizid/Suizidgedanken/Suizidversuche oder klinische Verschlechterung
Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (suizidbezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

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

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Metaanalyse von plazebokontrollierten 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 Plazebo.

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.

Sexuelle Funktionsstörung
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) können Symptome einer sexuellen Funktionsstörung verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden lang anhaltende sexuelle Funktionsstörungen berichtet, bei denen die Symptome trotz der Absetzung von SSRI bestehen blieben.

Kinder und Jugendliche
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 Plazebo 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 begrenzte klinische Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen, einschließlich der Auswirkung 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 diesbezüglich überwachen.

Ungewöhnliche Blutungen/Hämorrhagien
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. Vorsicht ist bei der Einnahme von SSRIs geboten, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit bekannten Auswirkungen auf die Blutplättchenfunktion (z. B. Antikoagulanzien, atypische Psychopharmaka und Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)) sowie bei Patienten mit Blutungsstörungen in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.5).

Hyponatriämie
Hyponatriämie kann infolge einer Behandlung mit SSRIs oder SNRIs einschließlich Sertralin auftreten. In vielen Fällen scheint dies auf ein Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH) zurückzuführen zu sein. Fälle von Serum-Natrium-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 zwei Wochen ab. Bei einigen Personen können sie jedoch auch länger anhalten (2 bis 3 Monate oder länger). Es wird daher empfohlen, bei einer Beendigung der Behandlung mit Sertralin die Dosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten schrittweise zu reduzieren, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten (siehe Abschnitt 4.2).

Akathisie/psychomotorische Unruhe
Die Anwendung von Sertralin wurde mit der Entwicklung von Akathisie in Verbindung gebracht, die charakterisiert ist durch eine subjektiv unangenehme oder als quälend erlebte Ruhelosigkeit und Bewegungsdrang, oft begleitet von einer Unfähigkeit, 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 Pharmakokinetikstudie mit wiederholter Gabe bei Personen mit leichter, stabiler Zirrhose zeigte eine verlängerte Eliminationshalbwertzeit und etwa um das Dreifache höhere AUC und C_{max} im Vergleich zu Lebergesunden. Zwischen beiden Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede bei der Plasmaproteinbindung beobachtet. Bei der Anwendung von Sertralin bei Patienten mit Lebererkrankungen ist Vorsicht geboten. Wenn Sertralin bei Patienten mit Leberfunktionsstörung angewendet wird, sollte eine Verringerung der Dosierung bzw. Verlängerung des Einnahmeintervalls in Betracht gezogen werden. Sertralin sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

Diabetes mellitus
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
Sertralin sollte nicht in Kombination mit Grapefruitsaft angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Interferenz mit Harn-Screeningtests
Falsch-positive Immuno-Assay-Screeningtests auf Benzodiazepine im Harn wurden bei Patienten unter Anwendung von Sertralin berichtet. Grund dafür ist die mangelnde Spezifität der Screeningtests. Falsch-positive Testergebnisse können mehrere Tage nach Beendigung der Sertralinbehandlung auftreten. Durch Bestätigungstests wie Gaschromatographie/Massenspektrometrie kann Sertralin von Benzodiazepinen unterschieden werden.

Engwinkelglaukom
SSRIs einschließlich Sertralin können die Pupillengröße beeinflussen und dadurch Mydriasis verursachen. Diese mydriatische Wirkung kann den Augenwinkel verengen und dadurch vor allem bei prädisponierten Patienten den Augeninnendruck erhöhen und Engwinkelglaukom verursachen. Sertralin sollte deshalb nur mit Vorsicht an Patienten mit Engwinkelglaukom oder mit Glaukom in der Anamnese 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 schwacher, reversibler und nichtselektiver MAO-Hemmer. Es sollte Patienten, die mit Sertralin behandelt werden, nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten, die kürzlich die Therapie mit einem MAO-Hemmer (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, Diaphorese, Übelkeit, Erbrechen, Flush, Benommenheit und Hyperthermie mit Erscheinungen ähnlich einem malignen neuroleptischen Syndrom, Krämpfe und Todesfälle.

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

Die gleichzeitige Gabe mit Sertralin wird nicht empfohlen

ZNS-Depressiva und Alkohol
Die Wirkung von Alkohol, Carbamazepin, Haloperidol oder Phenytoin auf die kognitive und psychomotorische Leistungsfähigkeit bei Gesunden wurde durch gleichzeitige Einnahme von 200 mg Sertralin pro Tag nicht verstärkt; dennoch wird der Konsum von Alkohol während der Therapie mit Sertralin nicht empfohlen.

Andere serotonerge Arzneimittel
Siehe Abschnitt 4.4.

Auch bei gleichzeitiger Anwendung mit Fentanyl (zur Allgemeinanästhesie und für die Behandlung von chronischen Schmerzen), anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich anderer serotonerger Antidepressiva, Amphetaminen, Triptanen) und anderen opiathaltigen Arzneimitteln ist Vorsicht ratsam.

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 gleichzeitiger Einnahme von Lithium und Sertralin zeigte sich in einer plazebokontrollierten Studie bei Gesunden keine signifikante Veränderung der Pharmakokinetik von Lithium, jedoch zeigte sich eine höhere Inzidenz von Tremor im Vergleich zu den Personen, die Plazebo 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 plazebokontrollierten Studie bei Gesunden keine klinisch signifikante Hemmung des Metabolismus von Phenytoin. Dennoch sollten die Plasmakonzentrationen von Phenytoin nach Beginn einer Sertralin-Therapie kontrolliert werden und gegebenenfalls eine angemessene Anpassung der Phenytoin-Dosis erfolgen, da einige Fälle von hoher Phenytoin-Exposition unter Sertralin berichtet wurden. Die gleichzeitige Gabe von Phenytoin kann zudem die Plasmaspiegel von Sertralin verringern. 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, Inkoordination, Verwirrtheit, Angst und Agitiertheit berichtet. Die Symptome eines Serotonin-Syndroms können auch bei anderen Arzneimitteln aus der gleichen Klasse (Triptane) auftreten. Wenn die gleichzeitige Gabe von Sertralin und Triptanen klinisch erforderlich ist, sollte der Patient entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Sonstige Arzneimittelwechselwirkungen (Digoxin, Atenolol, Cimetidin)
Die gleichzeitige Verabreichung mit Cimetidin verursachte eine erhebliche Abnahme der Eliminationsrate von Sertralin. Die klinische Bedeutung dieser Veränderungen ist nicht bekannt.

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

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

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

CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und CYP1A2 werden durch Sertralin nicht in klinisch signifikantem Ausmaß gehemmt. Das konnte in *In-vivo*-Interaktionsstudien mit CYP3A4-Substraten (endogenes Kortison, Carbamazepin, Terfenadin, Alprazolam), mit dem CYP2C19-Substrat Diazepam und den CYP2C9-Substraten Tolbutamid, Glibenclamid und Phenytoin gezeigt werden. *In-vitro*-Studien zeigen, dass Sertralin nur ein geringes oder kein Potenzial zur Hemmung von CYP1A2 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 sollte 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. Proteasehemmer, 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 sollte 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. Diese sind wahrscheinlich auf die durch die pharmakodynamische Wirkung der Substanz bedingte Toxizität bei der Mutter und/oder die direkte pharmakodynamische Wirkung der Substanz auf den Fötus zurückzuführen (siehe Abschnitt 5.3).

Bei einigen Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Sertralin eingenommen hatten, wurden ähnliche Symptome wie nach Absetzen von Sertralin beobachtet. Dieses Phänomen wurde auch unter anderen selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) beobachtet. Die

Einnahme von Sertralin während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Zustand der Patientin lässt einen Nutzen der Behandlung erwarten, der das potenzielle Risiko übertrifft.

Neugeborene, deren Mütter Sertralin bis in spätere Stadien der Schwangerschaft, insbesondere bis ins 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, erniedrigter bzw. erhöhter Muskeltonus, Hyperreflexie, Tremor, Muskelzittern, Reizbarkeit, Lethargie, anhaltendes Weinen, Somnolenz und Schlafstörungen. Diese Symptome könnten sowohl auf serotonerge Wirkungen als auch auf Entzugssymptome zurückzuführen sein. In den meisten Fällen setzen diese Symptome unmittelbar oder bald (< 24 Stunden*)* nach der Geburt ein.

Epidemiologische Daten lassen vermuten, dass die Anwendung von SSRIs in der Schwangerschaft das Risiko für eine persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen (PPHN) erhöhen kann. Dies gilt besonders bei einer Anwendung in der Spätschwangerschaft. Das beobachtete Risiko lag bei etwa fünf Fällen pro 1000 Schwangerschaften. In der Allgemeinbevölkerung treten ein bis zwei 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 Serumspiegel etwa 50 % des mütterlichen Spiegels betrug (eine Auswirkung auf die Gesundheit zeigte sich bei diesem Säugling allerdings nicht). Bisher wurden keine gesundheitsschädlichen Nebenwirkungen bei Säuglingen berichtet, deren Mütter Sertralin während der Stillzeit anwenden; ein Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Die Einnahme von Sertralin in der Stillzeit wird nicht empfohlen, es sei denn, der behandelnde Arzt beurteilt den Nutzen der Behandlung höher als das Risiko.

Fertilität
Daten aus Tierstudien haben keinen Einfluss von Sertralin auf die Fertilitätsparameter gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).
Bei einzelnen SSRIs zeigten Fallberichte von Menschen, dass ein Effekt auf die Spermienqualität reversibel ist.
Ein Einfluss auf die Fertilität von Menschen wurde bisher nicht beobachtet.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Das Profil der Nebenwirkungen, das häufig im Rahmen von doppelblinden, plazebokontrollierten 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 plazebokontrollierten klinischen Prüfungen (mit insgesamt 2542 Patienten unter Sertralin-Behandlung und 2145 unter Plazebo) 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 plazebokontrollierten klinischen Prüfungen bei Depression, Zwangsstörung, Panikstörung, PTBS und sozialer Angststörung. Gepoolte Analyse und Daten seit Markteinführung.

Systemorgan-klasse	**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)**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektion der oberen Atemwege, Pharyngitis, Rhinitis	Gastroenteritis, Otitis media	Divertikulitis§	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Neoplasma		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Lymphadenopathie, Thrombozytopenie*§, Leukopenie*§	
Erkrankungen des Immunsystems			Hypersensitivität*, saisonale Allergie	Anaphylaktoide Reaktion*	
Endokrine Erkrankungen			Hypothyreose*	Hyperprolaktinämie*§, inadäquate antidiuretische Hormonsekretion*§	
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		Appetitlosigkeit, Appetitsteigerung*		Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus*, Hypoglykämie*, Hyperglykämie*§, Hyponatriämie*§	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Angst*, Depression*, Agitiertheit*, verminderte Libido*, Nervosität, Depersonalisation, Albträume,	Suizidgedanken/ suizidales Verhalten, psychotische Erkrankung*, gestörtes Denken, Apathie,	Konversionsstörung*§, Paroniria*§, Arzneimittel-abhängigkeit, Schlafwandeln, vorzeitiger Samenerguss	

Systemorgan-klasse	**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)**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
		Bruxismus*	Halluzination*, Aggression*, euphorische Stimmung*, Paranoia		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel-gefühl, Kopf-schmerzen*, Somnolenz	Tremor, Bewegungsstörungen (einschließlich extrapyramidaler Symptome wie Hyperkinesie, erhöhter Muskeltonus, Dystonie, Zähneknirschen oder Gangstörungen), Parästhesie*, erhöhter Muskeltonus*, Aufmerksamkeits-störung, Geschmacks-veränderungen	Amnesie, Hypästhesie*, unwillkürliche Muskel-kontraktionen*, Synkope*, Hyperkinesie*, Migräne*, Konvulsion*, orthostatischer Schwindel, gestörte Koordination, Sprachstörung	Koma*, Akathisie (siehe Abschnitt 4.4), Dyskinesie, Hyperästhesie, zerebrovaskuläre Spasmen (einschließlich eines Reversiblen Zerebralen Vasokonstriktions-syndrom bzw. Call-Fleming-Syndroms)*§, psychomotorische Unruhe*§ (siehe Abschnitt 4.4), Sensibilitätsstörung, Choreoathetose§, Es wurden auch folgende Symptome berichtet, die in Verbindung mit dem Serotonin-Syndrom* oder einem Malignen-Neuroleptika-Syndrom stehen: Agitiertheit, Verwirrtheit, Diaphorese, Diarrhoe, Fieber, Hypertonie, Rigidität und Tachykardie§. In einigen Fällen traten diese Symptome zusammen mit dem gleichzeitigen Gebrauch von serotonergen Arzneimitteln auf.	
Augen-erkrankungen		Sehstörungen*	Mydriasis*	Skotom, Glaukom, Diplopie, Photophobie, Hyphäma*§, ungleiche Pupillen*§, verändertes Sehvermögen§,	Makulopathie

Systemorgan-klasse	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)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
				Tränenflussstörung	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus*	Ohrenschmerzen		
Herz-erkrankungen		Palpitationen*	Tachykardie*, Herzerkrankung	Myokardinfarkt*§, Torsade de Pointes*§ (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1), Bradykardie, Verlängerung des QTc-Intervalls* (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1)	
Gefäß-erkrankungen		Hitzewallung*	Abnorme Blutungen (wie gastrointestinale Blutungen)*, Hypertonie*, Hautrötung, Hämaturie*	Periphere Ischämie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Gähnen*	Dyspnoe, Epistaxis*, Bronchospasmus*	Hyperventilation, interstitielle Lungenkrankheit*§, Laryngospasmus, Dysphonie, Stridor*§, Hypoventilation, Schluckauf	
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Übelkeit, Diarrhoe, Mundtrocken-heit	Dyspepsie, Obstipation*, abdominelle Schmerzen*, Erbrechen*, Blähungen	Meläna, Zahnerkrankung, Ösophagitis, Glossitis, Hämorrhoiden, vermehrter Speichelfluss, Dysphagie, Aufstoßen, Zungen-erkrankung	Geschwürbildung im Mund, Pankreatitis*§, Hämatochezie, Zungengeschwür, Stomatitis	**mikroskop-ische Kolitis***
Leber- und Gallen-erkrankungen				Veränderte Leberfunktion, schwere Leberstörungen (einschließlich Hepatitis, Gelbsucht und Leberversagen)	

Systemorgan-klasse	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)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes		Hyperhidrose, Hautausschlag*	Periorbitale Ödeme*, Urtikaria*, Alopezie*, Pruritus*, Purpura*, Dermatitis, trockene Haut, Gesichtsödem, kalter Schweiß	Seltene Berichte schwerer unerwünschter Hautreaktionen: z. B. Stevens-Johnson-Syndrom* und epidermale Nekrolyse*§, Hautreaktion*§, Lichtempfindlichkeit§, Angioödem, veränderte Haarstruktur, veränderter Hautgeruch, bullöse Dermatitis, follikulärer Hautausschlag	
Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Rückenschmerzen, Arthralgie*, Myalgie	Osteoarthritis, Muskelzucken, Muskelkrämpfe*, Muskelschwäche	Rhabdomyolyse*§, Knochenerkrankung	Trismus*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Pollakisurie, Miktionsstörung, Harnverhaltung, Harninkontinenz*, Polyurie, Nykturie	Verzögertes Harnlassen*, Oligurie	
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse	Ejakulations-versagen	Menstruations-störungen, Erektionsstörung	Sexualstörungen (siehe Abschnitt 4.4), Menorrhagie, Vaginalblutung, Sexualstörungen bei der Frau (siehe Abschnitt 4.4)	Galaktorrhoe*, atropische Vulvovaginitis, Genitalfluor, Balanoposthitis*§, Gynäkomastie*, Priapismus*	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	Müdigkeit*	Unwohlsein*, Brustschmerz*, Asthenie*, Fieber*	Peripheres Ödem*, Schüttelfrost, Gangstörung*, Durst	Hernie, verminderte Arzneimittel-verträglichkeit	
Untersuchungen		Gewichtszunahme*	Erhöhte Alanin-aminotransferase*, erhöhte Aspartat-aminotransferase*, Gewichts-abnahme*	Erhöhtes Blutcholesterin*, auffällige klinische Laborergebnisse, verändertes Sperma, veränderte Thrombozyten-	

Systemorgan-klasse	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)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
				funktion*§	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Verletzung			
Chirurgische und medizinische Eingriffe				Vasodilatation	

* Nach der Markteinführung beobachtete Nebenwirkung
§ Nebenwirkungshäufigkeit, d.h. geschätzte Obergrenze des 95% Konfidenzintervalls nach der Dreisatzrechnung („The Rule of Three“)

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).

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 glich das Gesamtprofil der Nebenwirkungen im Allgemeinen dem, das in Studien mit Erwachsenen beobachtet wurde. Die folgenden Nebenwirkungen wurden aus kontrollierten Studien berichtet (n = 281 mit Sertralin behandelte Patienten):
Sehr häufig (≥ 1/10): Kopfschmerzen (22 %), Schlaflosigkeit (21 %), Diarrhoe (11 %) und Übelkeit (15 %).
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10): Brustschmerz, Manie, Fieber, Erbrechen, Anorexie, Affektlabilität, Aggression, Agitiertheit, Nervosität, Aufmerksamkeitsstörung, Schwindelgefühl, Hyperkinesie, Migräne, Somnolenz, Tremor, Sehstörungen, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Alpträume, Müdigkeit, Harninkontinenz, Hautausschlag, Akne, Epistaxis, Blähungen.
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100): Verlängertes QT-Intervall im EKG, Suizidversuch (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1), Konvulsion, extrapyramidale Störungen, Parästhesie, Depression, Halluzination, Purpura, Hyperventilation, Anämie, veränderte Leberfunktion, erhöhte Alaninaminotransferase, Zystitis, Herpes simplex, Otitis externa, Ohrenschmerzen, Augenschmerzen, Mydriasis, Unwohlsein, Hämaturie, pustulöser Hautausschlag, Rhinitis, Verletzung, Gewichtsabnahme, Muskelzucken, ungewöhnliche Träume, Apathie, Albuminurie, Pollakisurie, Polyurie, Brustschmerzen, Menstruationsstörungen, Alopezie, Dermatitis, Hauterkrankung, veränderter Hautgeruch, Urtikaria, Bruxismus, Flush.
Häufigkeit nicht bekannt: Enuresis.

Klasseneffekte
Epidemiologische Studien, die hauptsächlich bei Patienten ab 50 Jahren durchgeführt wurden, ergaben ein erhöhtes Frakturrisiko für Patienten, die SSRIs und TCAs (trizyklische Antidepressiva) erhielten. 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 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
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 (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1).

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_2-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 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-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs), ATC-Code: N06 AB06

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 Dopaminaufnahme. In klinischen Dosierungen hemmt Sertralin die Aufnahme von Serotonin in menschliche Thrombozyten. Sertralin hat sich in den tierexperimentellen Untersuchungen als frei von stimulierenden, sedierenden oder anticholinergen bzw. kardiotoxischen Effekten erwiesen. In kontrollierten Studien bei Gesunden zeigte Sertralin keine sedierenden Eigenschaften und veränderte nicht die psychomotorische Leistungsfähigkeit. Wegen seiner selektiven Hemmwirkung auf die 5-HT-Wiederaufnahme beeinflusst Sertralin die Katecholaminaktivität nicht. Sertralin zeigt keine Affinität zu Muskarin- (cholinergen), Serotonin-, Dopamin-, adrenergen, Histamin-, GABA- oder Benzodiazepin-Rezeptoren. Wie auch bei anderen klinisch wirksamen Antidepressiva und Arzneimitteln zur Behandlung der Zwangsstörung war die chronische Verabreichung von Sertralin im Tiermodell mit einer Verminderung der Ansprechbarkeit zerebraler Noradrenalinrezeptoren verbunden.

Sertralin zeigte kein Missbrauchspotenzial. In einer doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten 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 Plazebo. 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 achtwöchigen offenen Behandlungsphase auf 50 bis 200 mg Sertralin pro Tag angesprochen hatten. Diese Patienten (n = 295) erhielten randomisiert 44 weitere Wochen lang doppelblind entweder 50 bis 200 mg Sertralin pro Tag oder Plazebo. In der Sertralin-Gruppe zeigte sich eine statistisch signifikant niedrigere Rezidivrate als in der Plazebo-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. Plazebo-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. Plazebo 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 spezifischen, umfassenden QTc-Studie mit supratherapeutischer Exposition im Steady State bei gesunden Freiwilligen (Behandlung mit 400 mg/Tag, d. h. dem Zweifachen der empfohlenen Tageshöchstdosis) lag die obere Grenze des zweiseitigen 90 %-KI für die zeitangepasste Least-Square-Mittelwertdifferenz des QTcF zwischen Sertralin und Plazebo (11,666 ms) über dem vordefinierten Grenzwert von 10 ms zum Zeitpunkt von 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 zumindest dem 2,6-Fachen 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 bis 200 mg/Tag) wurde bei der Behandlung von ambulant behandelten, nicht depressiven Kindern (im Alter von 6 bis 12 Jahren) und Jugendlichen (im Alter von 13 bis 17 Jahren) mit Zwangsstörung untersucht. Im Anschluss an eine einwöchige einfachblinde Therapieeinleitung mit Plazebo wurden die Patienten randomisiert einer flexiblen, zwölfwöchigen Dosisgabe von entweder Sertralin oder Plazebo zugeordnet. Bei Kindern (6 bis 12 Jahre) wurde zunächst mit einer Anfangdosis von 25 mg begonnen. Bei Patienten, die randomisiert Sertralin zugeordnet worden waren, kam es in Bezug auf folgende Skalen zu signifikant größeren Verbesserungen gegenüber den Patienten, die randomisiert Plazebo 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 Plazebo-Gruppe (p = 0,089). Für CY-BOCS lagen die mittleren Ausgangswerte und Veränderungen gegenüber dem Ausgangwert in der Plazebo-Gruppe bei 22,25 ± 6,15 und -3,4 ± 0,82 und in der Sertralin-Gruppe bei 23,36 ± 4,56 und -6,8 ± 0,87. Als Responder, definiert als Patienten mit einer mindestens 25-prozentigen Abnahme in Bezug auf CY-BOCS (primärer Wirksamkeitsparameter) von Studienbeginn (Baseline) bis zum Endpunkt, erwiesen sich in einer Post-hoc-Analyse 53 % der Patienten unter Sertralin gegenüber 37 % der Patienten unter Plazebo (p = 0,03).

Für diese pädiatrische Population fehlen Langzeitdaten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Kinder und Jugendliche
Für Kinder unter 6 Jahre 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 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 beträgt rund 26 Stunden (22 bis 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 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 Anfangdosis und Steigerungsschritten von je 25 mg oder mit einer Anfangsdosis und Steigerungsschritten von je 50 mg. Die Verträglichkeit erwies sich unter dem 25-mg-Schema und unter dem 50-mg-Schema gleich gut. Im Steady-State bei der 200-mg-Dosis waren die Sertralin-Spiegel im Plasma in der Gruppe der 6 bis 12-Jährigen etwa 35 % höher als in der Gruppe der 13- bis 17-Jährigen und 21 % höher als in der Vergleichsgruppe der Erwachsenen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede bei der Elimination zwischen Jungen und Mädchen festgestellt. Eine niedrige Anfangsdosis und Titrationsschritte von 25 mg werden daher bei Kindern empfohlen, insbesondere bei niedrigem Körpergewicht. Jugendliche könnten die gleichen Dosen erhalten wie Erwachsene.

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

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

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

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 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.

Daten aus Tierstudien mit Nagetieren und Nicht-Nagetieren zeigten keine Effekte auf die Fertilität.

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 ≥10 mg/kg), ohne dass die beurteilten Reproduktionsendpunkte Sertralin-bedingte Auswirkungen erfuhren. Darüber hinaus wurden an den Tagen 21 bis 56 Dehydrierung, Chromorhinorrhoe 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 mittels der Verabreichung von Sertralin an Ratten erhoben wurden, wurde nicht festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat (E-341)
Mikrokristalline Cellulose (E-460)
Hydroxypropylcellulose (E-463)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Magnesiumstearat (E-572)

Tablettenüberzug
Opadry Weiß bestehend aus:
Titandioxid (E-171)
Hypromellose 2910, 3 mPas (E-464)
Hypromellose 2910, 6 mPas (E-464)
Macrogol 400 (E-1521)
Polysorbat 80 (E-433)

Opadry Farblos bestehend aus:
Hypromellose 2910, 6 mPas (E-464)
Macrogol 400 (E-1521)
Macrogol 8000 (E-1521)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 200, 294, 300 oder 500 Filmtabletten in Aluminium/PVC Blistern.
Packung mit 30 x 1 Filmtablette in Aluminium/PVC Blisterstreifen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Sertralin Pfizer 50 mg Filmtabletten: 1-30157
Sertralin Pfizer 100 mg Filmtabletten: 1-30158

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Sertralin Pfizer 50 mg Filmtabletten: 10.03.2011/23.06.2014
Sertralin Pfizer 100 mg Filmtabletten: 10.03.2011/23.06.2014

10. STAND DER INFORMATION

08/2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten