

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zoloft® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat enthält 20 mg Sertralin (als Hydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 181 mg Alkohol (Ethanol) pro 25 mg (1,25 ml) Lösung, entsprechend 145 mg/ml (12,2 % m/V).

Dieses Arzneimittel enthält 362 mg Alkohol (Ethanol) pro 50 mg (2,5 ml) Lösung, entsprechend 145 mg/ml (12,2 % m/V).

Dieses Arzneimittel enthält 1.447 mg Alkohol (Ethanol) pro 200 mg (10 ml) Lösung, entsprechend 145 mg/ml (12,2 % m/V).

Dieses Arzneimittel enthält 10 g Glycerol pro 200 mg (10 ml) Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Zoloft ist eine klare und farblose Lösung in einer Braunglasflasche. Die Flasche hat einen Schraubverschluss mit einer integrierten kalibrierten Pipette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sertralin ist indiziert zur Behandlung von:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Initiale Behandlung

Depression und Zwangsstörung

Die Sertralin-Behandlung sollte mit einer Anfangsdosis von 50 mg/Tag begonnen werden.

Panikstörung, PTBS und soziale Angststörung

Die Therapie sollte mit 25 mg/Tag eingeleitet und die Dosis nach 1 Woche auf einmal täglich 50 mg erhöht werden. Unter diesem Dosisschema verringerte sich die Inzidenz der Nebenwirkungen, die typischerweise bei Panikstörungen in der frühen Behandlungsphase auftreten.

Titration

Depression, Zwangsstörung, Panikstörung, soziale Angststörung und PTBS

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 1 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. 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 1 Woche kann die Dosierung auf 50 mg einmal täglich erhöht werden.

Die weiteren Dosen können bei unzureichendem Ansprechen nach Bedarf über einen Zeitraum von mehreren Wochen in Schritten von jeweils 50 mg gesteigert wer-

den. Die maximale Tagesdosis beträgt 200 mg. Bei einer Steigerung der Dosis auf über 50 mg sollte allerdings das im Vergleich zu Erwachsenen generell niedrigere Körpergewicht von Kindern berücksichtigt werden. Zwischen den einzelnen Dosisänderungen sollten Abstände von mindestens 1 Woche eingehalten werden.

Sertralin-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen enthält eine Menge an Ethanol, die Kleinkinder beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 4.4).

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.

Sertralin-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Sertralin-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen muss vor Gebrauch verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

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 1 bis 2 Wochen schrittweise reduziert werden, um das Risiko von Absetzsymptomen zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Falls nach Dosisverringern oder Absetzen des Arzneimittels stark beeinträchtigende Absetzsymptome auftreten, sollte erwogen werden, die zuletzt verordnete Dosis erneut einzunehmen, um diese dann nach Anweisung des Arztes in nunmehr kleineren Schritten zu reduzieren.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Levomenthol 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).

Sertralin-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen darf nicht zusammen mit Disulfiram angewendet werden, da es Alkohol enthält (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Serotonin-Syndrom (SS) oder malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

Die Entwicklung potenziell lebensbedrohender Syndrome wie das Serotonin-Syndrom (SS) oder das maligne neuroleptische Syndrom (MNS) wurde bei selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) einschließlich der Behandlung mit Sertralin berichtet. Das Risiko für das Serotonin-Syndrom oder MNS bei SSRIs ist erhöht bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich anderer serotonerger Antidepressiva, Amphetaminen, Triptanen), bei Arzneimitteln, die den Serotoninmetabolismus beeinträchtigen (einschließlich MAO-Hemmern wie z. B. Methylenblau), bei Antipsychotika und anderen Dopaminantagonisten sowie bei Opioiden. 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 von Zwangsstörungen

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. Amphetamine, 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 umfangreichen QTc-Studie an gesunden Probanden 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 ma-

nische/ hypomanische Symptome berichtet. Vorsicht ist daher bei der Anwendung von Sertralin bei Patienten mit anamnestisch bekannter Manie/ Hypomanie geboten. Eine engmaschige Überwachung durch den Arzt ist erforderlich. Tritt ein Patient in eine manische Phase, sollte die Sertralin-Therapie abgebrochen werden.

Schizophrenie

Bei schizophrenen Patienten können sich psychotische Symptome verschlimmern.

Krampfanfälle

Unter Sertralin-Therapie kann es zu epileptischen Anfällen kommen. Sertralin sollte bei Patienten mit instabiler Epilepsie nicht und bei solchen mit kontrollierter Epilepsie nur unter sorgfältiger Überwachung gegeben werden. Beim Auftreten eines epileptischen Anfalls sollte die Sertralin-Therapie abgebrochen werden.

Suizid/ Suizidgedanken/ Suizidversuche oder klinische Verschlechterung

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

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

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Metaanalyse von placebokontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizi-

nischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Sexuelle Funktionsstörung

Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs) 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 SSRIs 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 Placebo behandelt wurden. Sollte aufgrund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient in Hinblick auf das Auftreten suizidaler Symptome sorgfältig zu überwachen, insbesondere zu Beginn der Behandlung. Die langfristige Sicherheit zur kognitiven, emotionalen, körperlichen und pubertären 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 hinsichtlich Wachstum und Entwicklung überwachen.

Ungewöhnliche Blutungen/ Hämorrhagien

Bei Einnahme von SSRIs wurde über ungewöhnliche Blutungen, einschließlich Hautblutungen (Ekchymosen, Purpura) und andere Blutungsereignisse wie gastrointestinale oder gynäkologische Blutungen, einschließlich tödlicher Hämorrhagien, berichtet. SSRIs/ SNRIs 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. Antikoagulantien, 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-Natriumspiegeln 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. Patienten, die Diuretika einnehmen oder die aus anderen Gründen eine Hypovolämie aufweisen, können ebenfalls stärker gefährdet sein (siehe „Anwendung bei älteren Patienten“). Bei Patienten mit einer symptomatischen Hyponatriämie ist das Absetzen von Sertralin in Betracht zu ziehen und eine geeignete Behandlung einzuleiten. Die Symptomatik der Hyponatriämie umfasst Kopfschmerzen, Konzentrationsschwierigkeiten, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Verwirrtheit, Schwäche und Gleichgewichtsstörung, was zu Stürzen führen kann. Zur Symptomatik schwererer und/ oder akuter Fälle gehören Halluzinationen, Synkope, Krampfanfälle, Koma, Atemstillstand und Tod.

Absetzsymptome bei Beendigung einer Sertralin-Behandlung

Absetzsymptome treten bei einer Beendigung der Behandlung häufig auf, besonders wenn die Behandlung plötzlich abgebrochen wird (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Prüfungen wurden Absetzsymptome nach Absetzen von Sertralin bei 23 % der Patienten beobachtet, im Vergleich zu 12 % bei Patienten, die die Behandlung mit Sertralin fortsetzten.

Das Risiko von Absetzreaktionen kann von mehreren Faktoren abhängen, einschließlich Dauer der Behandlung, Dosis und Geschwindigkeit der Dosisreduktion. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/ oder Erbrechen, Zittern und Kopfschmerzen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer, bei einigen Patienten können sie jedoch schwer ausgeprägt sein. Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach Absetzen der Behandlung auf, aber in sehr seltenen Fällen wurde von solchen Symptomen auch nach unbeabsichtigtem Auslassen einer Dosis berichtet. Im Allgemeinen bilden sich diese Symptome von selbst zurück und klingen innerhalb von 2 Wochen ab. Bei einigen Personen können sie jedoch auch länger anhalten (2 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, stillzusitzen oder stillzustehen. 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 Eliminationshalbwertszeit und etwa um das 3-Fache 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 die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse waren bei älteren und jüngeren Patienten ähnlich.

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

Diabetes

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

Elektrokrampftherapie (EKT)

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

Grapefruitsaft

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

Beeinträchtigung von Urintests

Bei Patienten, die Sertralin eingenommen haben, wurden bei Urin-Immuntests falsch-positive Testergebnisse auf Benzodiazepine berichtet. Grund dafür ist die fehlende Spezifität der Immuntests. Solche falsch-positiven Testergebnisse können über mehrere Tage nach dem Absetzen der Sertralin-Therapie erwartet werden. Bestätigende Untersuchungen wie z.B. Gaschromatographie/ Massenspektrometrie differenzieren Sertralin und Benzodiazepine.

Engwinkelglaukom

SSRIs einschließlich Sertralin können einen Einfluss auf die Pupillengröße haben, der in einer Mydriasis resultiert. Vor allem bei prädisponierten Patienten kann dieser mydriatische Effekt zur Verengung des Augwinkels führen, wodurch der Augeninnendruck steigen und sich ein Engwinkelglaukom entwickeln kann. Daher ist bei Patienten mit einem Engwinkelglaukom oder einem Glaukom in der Vorgeschichte Vorsicht geboten.

Angaben zu sonstigen Bestandteilen

25 mg (1,25 ml) Sertralin-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen enthält 181 mg Ethanol (siehe Abschnitt 2), das entspricht weniger als 5 ml Bier oder 2 ml Wein.

50 mg (2,5 ml) Sertralin-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen enthält 362 mg Ethanol (siehe Abschnitt 2), das entspricht weniger als 10 ml Bier oder 4 ml Wein.

200 mg (10 ml) Sertralin-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen enthält 1447 mg Ethanol (siehe Abschnitt 2), das entspricht weniger als 37 ml Bier oder 15 ml Wein.

Beispiele für Ethanolexpositionen auf Grundlage der einzelnen Tagesdosen (siehe Abschnitt 4.2):

- Eine Dosis von 50 mg (2,5 ml) dieses Arzneimittels, angewendet bei einem Kind von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 20 kg würde einer Exposition von 18 mg Ethanol/kg Körpergewicht entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration (BAK) von ungefähr 3,01 mg/100 ml führen kann.
- Eine Dosis von 50 mg (2,5 ml) dieses Arzneimittels, angewendet bei einem Kind von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg würde einer Exposition von 9 mg Ethanol/kg Körpergewicht entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration (BAK) von ungefähr 1,51 mg/100 ml führen kann.
- Eine Dosis von 50 mg (2,5 ml) dieses Arzneimittels, angewendet bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg würde einer Exposition von 5,2 mg Ethanol/kg Körpergewicht entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration (BAK) von ungefähr 0,86 mg/100 ml führen kann.

Zum Vergleich: bei einem Erwachsenen, der ein Glas Wein oder 500 ml Bier trinkt, beträgt die Blutalkoholkonzentration wahrscheinlich ungefähr 50 mg/100 ml.

Die Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die z.B. Propylenglykol oder Ethanol enthalten, kann zur Akkumulation von Ethanol führen und Nebenwirkungen verursachen, insbesondere bei kleinen Kindern mit niedriger oder unreifer Stoffwechsellkapazität.

Es ist unwahrscheinlich, dass die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel Auswirkungen auf Erwachsene und Jugendliche hat

oder dass bei Kindern Auswirkungen wahrnehmbar sind.

Bei kleinen Kindern können Auswirkungen möglich sein, wie z. B. Schläfrigkeit.

Der Ethanolgehalt in diesem Arzneimittel sollte bei den folgenden Patientengruppen, bei denen ein höheres gesundheitliches Risiko für Ethanol bedingte Nebenwirkungen bestehen kann, sorgfältig geprüft werden:

- Schwangere oder stillende Frauen (siehe Abschnitt 4.6)
- Patienten, die unter Alkoholismus leiden.

Der Ethanolgehalt in diesem Arzneimittel kann die Wirkungen anderer Arzneimittel verändern.

Bei einer Exposition von unter 15 mg Ethanol/kg Körpergewicht:

Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Eine maximale Dosis von 200 mg (10 ml) Sertralin-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen enthält 10 g Glycerol, was Kopfschmerzen, Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen kann.

Empfindlichkeit gegenüber Latex (Kautschuk)

Das Behältnis dieses Arzneimittels enthält Kautschuk. Kautschuk kann Überempfindlichkeitsreaktionen oder schwere allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindiziert

Monoaminoxidase-Hemmer

Irreversible MAO-Hemmer (z. B. Selegilin)
Sertralin darf nicht zusammen mit irreversiblen MAO-Hemmern, wie z. B. Selegilin, gegeben werden. Die Behandlung mit Sertralin darf nicht vor Ablauf von mindestens 14 Tagen nach Beendigung der Behandlung mit einem irreversiblen MAO-Hemmer begonnen werden. Sertralin muss mindestens 7 Tage vor Beginn der Behandlung mit einem irreversiblen MAO-Hemmer abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Reversible selektive MAO-Hemmer (Moclobemid)

Wegen der Gefahr eines Serotonin-Syndroms sollte Sertralin nicht mit einem reversiblen und selektiven MAO-Hemmer, wie z. B. Moclobemid, kombiniert werden. Nach der Behandlung mit einem reversiblen MAO-Hemmer kann vor dem Beginn der Sertralin-Therapie eine kürzere Auswaschphase als 14 Tage gewählt werden. Es wird empfohlen, Sertralin mindestens 7 Tage vor Beginn der Behandlung mit einem reversiblen MAO-Hemmer abzusetzen (siehe Abschnitt 4.3).

Reversible nichtselektive MAO-Hemmer (Linezolid)

Das Antibiotikum Linezolid ist ein schwach reversibler und nichtselektiver MAO-Hemmer. Es sollte Patienten, die mit Sertralin behandelt werden, nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten, die kürzlich die Therapie mit einem MAO-Hemmer (z. B. Methylenblau) abgebrochen und mit Sertralin weitergeführt oder Sertralin vor der Weiterbehandlung mit einem MAO-Hemmer abgesetzt haben, wurden schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet. Dazu zählten Tremor, Myoklonus, Diaphoresis, Übelkeit, Erbrechen, Hautrötung, Benommenheit und Hyperthermie mit Erscheinungen ähnlich einem malignen neuroleptischen Syndrom, Krämpfe und Todesfälle.

Pimozid

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

Die gleichzeitige Gabe mit Sertralin wird nicht empfohlen.

ZNS-Depressiva und Alkohol

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

Andere serotonerge Arzneimittel

Siehe Abschnitt 4.4.

Vorsicht ist auch geboten bei der Anwendung von Opioiden (z. B. Fentanyl [während einer Vollnarkose oder zur Behandlung chronischer Schmerzen]) und bei der Anwendung von anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich anderer serotonerger Antidepressiva, Amphetaminen, Triptanen).

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 placebokontrollierten Studie bei gesunden Probanden keine signifikante Veränderung der Pharmakokinetik von Lithium, jedoch zeigte sich eine höhere Inzidenz von Tremor im Vergleich zu den Personen, die Placebo erhielten, was auf eine mögliche pharmakodynamische Interaktion hinweist. Bei gleichzeitiger Gabe von Sertralin und Lithium sollten die Patienten entsprechend überwacht werden.

Phenytoin

Die langfristige Gabe von 200 mg Sertralin pro Tag zeigte in einer placebokontrollierten Studie bei gesunden Probanden keine klinisch signifikante Hemmung des Metabo-

lismus 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, einem bekannten CYP3A4-Induktor, kann zudem die Plasmaspiegel von Sertralin verringern.

Metamizol

Die gleichzeitige Gabe von Sertralin mit Metamizol, einem Induktor metabolisierender Enzyme einschließlich CYP2B6 und CYP3A4, kann eine Verringerung der Plasmaspiegel von Sertralin mit einer potenziellen Abnahme der klinischen Wirksamkeit bewirken. Daher ist bei gleichzeitiger Gabe von Metamizol und Sertralin Vorsicht geboten; das klinische Ansprechen und/oder die Wirkstoffspiegel sollten entsprechend überwacht werden.

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-Werts 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 betaadrenerge 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).

Muskelrelaxantien

Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) können die Aktivität der Cholinesterase im Plasma reduzieren und damit die Wirkung von Muskelrelaxantien wie Mi-

vacurium oder anderen neuromuskulär wirkenden Muskelrelaxantien verlängern.

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-Isoenzym-Aktivität). 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.

In einer Crossover-Studie an 8 gesunden japanischen Personen erhöhten 3 Gläser Grapefruitsaft täglich die Plasmaspiegel von Sertralin um ca. 100 %. Daher sollte die Aufnahme von Grapefruitsaft während der Behandlung mit Sertralin vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Basierend auf einer Interaktionsstudie mit Grapefruitsaft kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gleichzeitige Einnahme von Sertralin und starken CYP3A4-Hemmern wie z. B. Proteaseinhibitoren, Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon einen noch größeren Anstieg der Sertralin-Exposition verursachen kann. Dies gilt auch für moderate CYP3A4-Hemmer wie z. B. Aprepitant, Erythromycin, Fluconazol, Verapamil und Diltiazem. Die Einnahme starker CYP3A4-Hemmer sollte während der Sertralin-Therapie vermieden werden.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass CYP3A4-Induktoren, wie z. B. Pheno-barbital, Carbamazepin, Johanniskraut und Rifampicin, eine Verringerung der Plasmaspiegel von Sertralin verursachen können.

Im Vergleich zu schnellen Metabolisierern sind bei langsamen CYP2C19-Metabolisierern die Plasmaspiegel von Sertralin um etwa 50 % erhöht (siehe Abschnitt 5.2). Wechselwirkungen mit starken CYP2C19-Hemmern wie z. B. Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Fluoxetin und Fluvoxamin können nicht ausgeschlossen werden.

Disulfiram

Das Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen enthält eine geringe Menge Alkohol. Solange Plasmaspiegel von Disulfiram nachweisbar sind oder die Aktivität der Alkoholdehydrogenase vermindert ist, führt die Einnahme von Alkohol zu einer unerwünschten Reaktion. In Ab-

hängigkeit von der Leberfunktion kann diese Wirkung bis zu 2 Wochen nach der letzten Einnahme von Disulfiram auftreten, obwohl diese Wirkung unter Standarddosierungen normalerweise nur 1 Woche andauert. Sertralin-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen darf daher nicht zusammen mit Disulfiram oder innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung einer Behandlung mit Disulfiram verwendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel kann die Wirkungen anderer Arzneimittel verändern.

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).

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).

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 3. Trimenon, angewendet haben, sollten beobachtet werden. Folgende Symptome beim Neugeborenen können auftreten, wenn die Mutter Sertralin in späteren Stadien der Schwangerschaft anwendet: Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krampfanfälle, Instabilität der Körpertemperatur, Schwierigkeiten beim Füttern, Erbrechen, Hypoglykämie, erhöhter/ erniedrigter 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.

Daten aus epidemiologischen Studien deuten darauf hin, dass die Anwendung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) in der Schwangerschaft, insbesondere im späten Stadium einer

Schwangerschaft, das Risiko für das Auftreten einer primären pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN, auch persistierende pulmonale Hypertonie genannt) erhöhen kann. Das beobachtete Risiko lag bei etwa 5 Fällen pro 1.000 Neugeborene. In der Gesamtbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von PPHN pro 1.000 Neugeborene auf.

Der Ethanolgehalt in Sertralin-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen sollte bei schwangeren Frauen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

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

Der Ethanolgehalt in Sertralin-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen sollte bei stillenden Frauen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 beim 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 Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können, sollten die Patienten zu entsprechender Vorsicht angehalten werden.

4.8 Nebenwirkungen

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

Tabelle 1 listet Nebenwirkungen auf, die nach der Markteinführung (Inzidenz unbekannt) und in placebokontrollierten klini-

schen Prüfungen (mit insgesamt 2.542 Patienten unter Sertralin-Behandlung und 2.145 unter Placebo) bei Depression, Zwangsstörung, Panikstörung, PTBS und sozialer Angststörung beobachtet wurden. Die Intensität und Inzidenz einiger der in Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen kann bei fortgesetzter Behandlung abnehmen

und führt in der Regel nicht zur Beendigung der Therapie.

Absetzsymptome bei Beendigung einer Sertralin-Behandlung

Die Beendigung der Sertralin-Behandlung (insbesondere wenn sie abrupt erfolgt) führt häufig zu Absetzsymptomen. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließ-

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Inzidenz von Nebenwirkungen aus placebokontrollierten klinischen Prüfungen bei Depression, Zwangsstörung, Panikstörung, PTBS und sozialer Angststörung. Gepoolte Analyse und Daten seit Markteinführung.

Systemorganklasse	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 (einschließlich Zysten und Polypen)			Neoplasie		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Lymphadenopathie, Thrombozytopenie* [§] , Leukopenie* [§]	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit*, saisonale Allergie*	anaphylaktoide Reaktion*	
Endokrine Erkrankungen			Hypothyreose*	Hyperprolaktinämie* [§] , inadäquate Ausschüttung von antidiuretischem Hormon* [§]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		verminderter Appetit, verstärkter Appetit*		Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus*, Hypoglykämie*, Hyperglykämie* [§] , Hyponatriämie* [§]	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Angst*, Depression*, Agitiertheit*, verminderte Libido*, Nervosität, Depersonalisation, Alpträume, Bruxismus*	Suizidgedanken/suizidales Verhalten, psychotische Erkrankung*, gestörtes Denken, Apathie, Halluzination*, Aggression*, euphorische Stimmung*, Paranoia	Konversionsstörung* [§] , Paroniria* [§] (unangenehme Träume), Arzneimittelabhängigkeit, Schlafwandeln, vorzeitiger Samenerguss	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen*, Somnolenz	Tremor, Bewegungsstörungen (einschließlich extrapyramidaler Symptome wie Hyperkinesie, erhöhter Muskeltonus, Dystonie, Zähneknirschen oder Gangstörungen), Parästhesie*, erhöhter Muskeltonus*, Aufmerksamkeitsstörung, Geschmacksveränderungen	Amnesie, Hypästhesie*, unwillkürliche Muskelkontraktionen*, Synkope*, Hyperkinesie*, Migräne*, Konvulsion*, orthostatischer Schwindel, gestörte Koordination, Sprachstörung	Koma*, Akathisie (siehe Abschnitt 4.4), Dyskinesie, Hyperästhesie, zerebrovaskulärer Spasmus (einschließlich dem reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndrom und dem Call-Fleming-Syndrom)* [§] , psychomotorische Unruhe* [§] (siehe Abschnitt 4.4), Sensibilitätsstörung, Choreoathetose [§] , auch berichtet wurden Symptome in Verbindung mit dem Serotonin-Syndrom* oder einem malignen neuroleptischen Syndrom: Agitiertheit, Verwirrtheit, Diaphoresis, Diarrhoe, Fieber, Hypertonie, Rigidität und Tachykardie [§] . In einigen Fällen traten diese Symptome zusammen mit dem gleichzeitigen Gebrauch von serotonergen Arzneimitteln auf.	
Augenerkrankungen		Sehstörungen*	Mydriasis*	Skotom, Glaukom, Diplopie, Photophobie, Hyphäma* [§] , ungleiche Pupillen* [§] , verändertes Sehvermögen [§] , Tränenflussstörung	Makulopathie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus*	Ohrenscherzen		

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklasse	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)
Herzerkrankungen		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)	
Gefäßerkrankungen		Hitzewallung*	veränderte Blu- tungsneigung (wie gastrointestinale Blutungen)*, Hyper- tonie*, Hautrötung, Hämaturie*	periphere Ischämie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Gähnen*	Dyspnoe, Epistaxis*, Bronchospasmus*	Hyperventilation, interstitielle Lungen- erkrankung* [§] , eosinophile Pneumonie* [§] , Laryngospasmus, Dysphonie, Stridor* [§] , Hypoventilation, Schluckauf	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Diarrhoe, Mundtrockenheit	Dyspepsie, Obsti- pation*, abdominel- le Schmerzen*, Erbrechen*, Blähungen	Melaena, Zahn- erkrankung, Öso- phagitis, Glossitis, Hämorrhoiden, ver- mehrter Speichel- fluss, Dysphagie, Aufstoßen, Zungen- erkrankung	Geschwürbildung im Mund, Pankreatitis* [§] , Hämatochezie, Zungengeschwür, Stomatitis	Mikroskopische Kolitis*
Leber- und Gallen- erkrankungen				veränderte Leberfunktion, schwere Leberstörungen (einschließlich Hepatitis, Gelbsucht und Leberversagen)	
Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes		Hyperhidrose, Hautausschlag*	periorbitales Ödem*, Urtikaria*, Alopezie*, Pruritus*, Purpura*, Dermati- tis, trockene Haut, Gesichtsödem, kal- ter Schweiß	seltene Berichte schwerer uner- wünschter Hautreaktionen: z. B. Stevens-Johnson-Syndrom* und epi- dermale Nekrolyse* [§] , Hautreaktion* [§] , Lichtempfindlichkeit [§] , Angioödem, veränderte Haarstruktur, veränderter Hautgeruch, bullöse Dermatitis, follikulärer Hautausschlag	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankun- gen		Rückenschmerzen, Arthralgie*, Myalgie	Osteoarthritis, Muskelzucken, Muskelkrämpfe*, Muskelschwäche	Rhabdomyolyse* [§] , Knochenerkrankung	Trismus*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Pollakisurie, Miktionsstörungen, Harnverhalt, Harninkontinenz*, Polyurie, Nykturie	verzögertes Wasserlassen*, Oligurie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Ejakulations- versagen	Menstruations- störung*, Erektionsstörung	Sexualstörung (sie- he Abschnitt 4.4), Menorrhagie, Vagi- nalblutung, Sexual- störungen bei der Frau (siehe Ab- schnitt 4.4)	Galaktorrhoe*, atrophische Vulvo- vaginitis, Genitalfluor, Balanoposthitis* [§] , Gynäkomastie*, Priapismus*	postpartale Hämor- rhagie* [†]
Allgemeine Erkran- kungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit*	Unwohlsein*, Brustschmerzen*, Asthenie*, Fieber*	peripheres Ödem*, Schüttelfrost, Gangstörungen*, Durst	Hernie, verminderte Arzneimittel- verträglichkeit	
Untersuchungen		Gewichtszunahme*	erhöhte Alanin- Aminotransferase*, erhöhte Aspartat- Aminotransferase*, Gewichtsabnahme*	erhöhter Cholesterinspiegel im Blut*, auffällige klinische Laborergebnisse, verändertes Sperma, veränderte Thrombozytenfunktion* [§]	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplika- tionen		Verletzung			
Chirurgische und medizinische Eingriffe				Vasodilatation	

* UAW nach der Markteinführung

§ Angabe der Inzidenz der UAW durch die geschätzte Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls mittels „Dreierregel“.

† Dieses Ereignis wurde für die therapeutische Klasse der SSRIs/ SNRIs berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

lich 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 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 (≥ 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 (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1), Suizidversuch, Konvulsion, extrapyramidale Störungen, Parästhesie, Depression, Halluzination, Purpura, Hyperventilation, Anämie, veränderte Leberfunktion, erhöhte Alanin-Aminotransferase, 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

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

Klasseneffekte

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

Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch Levomenthol Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Toxizität

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

Symptome

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

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

tracht gezogen werden. Induziertes Erbrechen wird nicht empfohlen. Eine generelle Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktionen (z. B. EKG) und Vitalzeichen sowie allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen sollten ebenfalls durchgeführt werden. Forcierte Diurese, Dialyse, Hämo-perfusion oder Austauschtransfusion sind aufgrund des großen Verteilungsvolumens von Sertralin wenig erfolgversprechend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Sertralin hat sich *in vitro* als potenter und selektiver Hemmer der neuronalen Wiederaufnahme von Serotonin (5-HT) erwiesen, wodurch im Tiermodell dessen physiologische Wirkung verstärkt wurde. Es hat nur sehr schwache Effekte auf die neuronale Noradrenalin- oder 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 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 zu-

nächst 8-wöchigen 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 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 3 PTBS-Studien in der Allgemeinbevölkerung ergaben für die Männer eine niedrigere Ansprechrate als für die Frauen. In den beiden positiven Studien in der Allgemeinbevölkerung waren die Anzahl der Responder von Sertralin vs. Placebo für Männer und Frauen vergleichbar (Frauen: 57,2 % vs. 34,5 %; Männer: 53,9 % vs. 38,2 %). Die Anzahl männlicher und weiblicher Patienten in den gepoolten Studien in der Allgemeinbevölkerung waren 184 bzw. 430, sodass die Ergebnisse bei den Frauen aussagekräftiger sind und mit den Männern andere Variablen in der Ausgangssituation in Zusammenhang gebracht wurden (häufigerer Substanzmissbrauch, längere Krankheitsdauer, Trauma auslöser u. a.), die mit einer verringerten Wirkung einhergehen.

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 empfohlenen Tagesdosis) lag die obere Grenze des zweiseitigen 90 %-Konfidenzintervalls für die zeitadjustierte Least-Square-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 bis 200 mg/Tag) wurde bei der Behandlung von ambulant behandelten, nicht depressiven Kindern (im Alter von 6 bis 12 Jahren) und Jugendlichen (im Alter von 13 bis 17 Jahren) mit Zwangsstörung untersucht. Im Anschluss an eine 1-wöchige einfachblinde Therapieeinleitung mit Placebo wurden die Patienten randomisiert einer flexiblen, 12-wöchigen 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 ± 6,15 bzw. -3,4 ± 0,82 und in der Sertralin-Gruppe bei 23,36 ± 4,56 bzw. -6,8 ± 0,87. Als Responder, definiert als Patienten mit einer mindestens 25%igen Abnahme in Bezug auf CY-BOCS (primärer Wirksamkeitsparameter) von Studienbeginn (Baseline) bis zum Endpunkt, erwiesen sich in einer Post-hoc-Analyse 53 % der Patienten unter Sertralin gegenüber 37 % der Patienten unter Placebo (p = 0,03).

Es gibt keine klinischen Langzeitstudien, die die Wirksamkeit in dieser pädiatrischen Population untersuchen.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder unter 6 Jahren liegen keine Daten vor.

Studie SPRITES zur Sicherheit nach Markteinführung

Nach der Marktzulassung wurde eine Beobachtungsstudie mit 941 Patienten im Alter von 6 bis 16 Jahren durchgeführt, um die langfristige Sicherheit einer Behandlung mit Sertralin (mit und ohne Psychotherapie) im Vergleich zu einer Psychotherapie zur kognitiven, emotionalen, körperlichen und pubertären Reifung über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren zu untersuchen. Diese Studie wurde in der klinischen Praxis bei Kindern und Jugendlichen mit der Primärdiagnose Zwangsstörung, Depression oder anderen Angststörungen durchgeführt und bewertete die kognitiven Fähigkeiten (bewertet mit dem Trails-B-Test und dem Metacognition Index des Behaviour Rating Inventory of Executive Function [BRIEF], die Verhaltens-/ Emotionsregulation [bewertet mit dem Behavioural Regulation Index des BRIEF] und die körperliche/ pubertäre Reifung [bewertet mit standardisiertem Größe/ Gewicht/Körpermassenindex [BMI] und Tanner-Stadium]). Sertralin ist in der pädiatrischen Population nur für Patienten im Alter von 6 Jahren und älter mit Zwangsstörungen zugelassen (siehe Abschnitt 4.1).

Die Standardisierung der einzelnen primären Ergebnisgrößen auf der Grundlage von Geschlechts- und Altersnormen zeigte, dass die Gesamtergebnisse mit einer normalen Entwicklung übereinstimmten. Mit Ausnahme des Gewichts wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den primären Ergebnisgrößen festgestellt. In vergleichenden Analysen wurde ein statistisch signifikanter Befund für das standardisierte Gewicht festgestellt, allerdings war das Ausmaß der Veränderung des Gewichts gering (mittlere [SD] Veränderung

des standardisierten z-Scores < 0,5 SD). Es gab eine Dosis-Wirkungs-Beziehung bei der Gewichtszunahme.

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-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen nicht signifikant beeinflusst.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt ungefähr 98 %.

Biotransformation

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

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

Elimination

Die mittlere Halbwertszeit von Sertralin beträgt rund 26 Stunden (22 bis 36 Stunden). Entsprechend seiner terminalen Eliminationshalbwertszeit erfolgt eine etwa 2-fache Akkumulation bis zur Steady-State-Konzentration, die bei einmal täglicher Einnahme nach etwa 1 Woche erreicht wird. Die Halbwertszeit von N-Desmethyl-Sertralin beträgt 62 bis 104 Stunden. Sowohl Sertralin als auch N-Desmethyl-Sertralin werden im menschlichen Organismus stark metabolisiert, wobei die entstehenden Metaboliten zu gleichen Teilen in Fäzes und Urin ausgeschieden werden. Im Urin findet sich nur ein kleiner Anteil (unter 0,2 %) unverändertes Sertralin wieder.

Linearität/ Nicht-Linearität

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

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

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 wur-

den 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 verlängert und die AUC um das 3-Fache 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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Juvenile tierexperimentelle Studien

An Jungtieren der Ratte wurde eine toxikologische Studie durchgeführt, bei der männlichen und weiblichen Ratten Sertralin oral (mit den Dosen 10, 40 oder 80 mg/kg/Tag) von Tag 21 bis 56 postnatal verabreicht wurde, gefolgt von einer dosisfreien Erholungsphase bis Tag 196 postnatal. Verzögerungen der sexuellen Reifung traten bei männlichen und weiblichen Tieren bei unterschiedlichen Dosierungen auf (bei männlichen Ratten bei 80 mg/kg und bei weiblichen Ratten bei ≥ 10 mg/kg). Trotz dieser

Befunde wurden keine Sertralin-bedingten Auswirkungen bei den in der Studie erfassten männlichen und weiblichen Reproduktionseindpunkten beobachtet. Darüber hinaus wurden an den Tagen 21 bis 56 postnatal 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 nach Verabreichung von Sertralin an Ratten erhoben wurden, wurde nicht festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Glycerol (E 422)
- Ethanol
- Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.) (E 321)
- Levomenthol

6.2 Inkompatibilitäten

Zoloff Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen sollte nicht mit anderen Flüssigkeiten gemischt werden, ausgenommen mit denen, die in Abschnitt 6.6. gelistet sind.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch den Inhalt der Flasche nicht länger als 28 Tage verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 1 Braunglasflasche mit 60 ml Konzentrat (N1). Die Flasche hat einen Schraubverschluss mit einer integrierten kalibrierten Pipette.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zoloff Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen enthält 20 mg Sertralin pro ml. Es muss vor Gebrauch verdünnt werden. Die erforderliche Menge an Sertralin-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen ist mit dem mitgelieferten Tropfer zu entnehmen und mit etwa 120 ml (1 Glas) Wasser, Ginger Ale, gespritztem Zitronen- oder Limonensaft, Limonade oder Orangensaft zu verdünnen. Sertralin-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen soll nicht mit anderen Flüssigkeiten als den hier aufgeführten gemischt werden. Die Dosis sollte unmittelbar nach der Verdünnung eingenommen und nicht im Voraus zubereitet werden. Gelegentlich kann nach dem Verdünnen eine leichte Trübung auftreten, dies ist normal.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Pharma GmbH
 Lütticher Straße 5
 53842 Troisdorf
 Tel.: 0800 5500634

8. ZULASSUNGSNUMMER

46312.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14.12.2000/ 12.11.2014

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt