

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Adjuvin 50 mg-Filmtabletten
Adjuvin 100 mg-Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Adjuvin 50 mg-Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 50 mg Sertralin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 0,315 mg Natrium, enthalten in Carboxymethylstärke-Natrium.

Adjuvin 100 mg-Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 100 mg Sertralin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 0,63 mg Natrium, enthalten in Carboxymethylstärke-Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Adjuvin 50 mg-Filmtabletten

Weißer bis fast weißer, kapselförmiger, bikonvexer Filmtablette mit einseitiger Bruchrille. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Adjuvin 100 mg-Filmtabletten

Weißer bis fast weißer, kapselförmiger, bikonvexer Filmtablette mit einseitiger Bruchrille. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sertralin wird angewendet 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
- Sozialer Angststörung
- Posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Initiale Behandlung

Depression und Zwangsstörung

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

Panikstörung, PTBS und soziale Angststörung

Die Therapie wird mit 25 mg/Tag eingeleitet und die Dosis nach einer Woche auf einmal täglich 50 mg erhöht.

Unter diesem Dosierungsschema 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 erfolgen in 50-mg-Schritten in Abständen von mindestens einer Woche bis zu einer maximalen Tagesdosis von 200 mg. Wegen der 24-stündigen Eliminationshalbwertszeit von Sertralin sind Dosisänderungen nicht häufiger als einmal pro Woche vorzunehmen.

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 ist die niedrigste wirksame Dosis zu verabreichen. 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 sind über eine ausreichende Zeitspanne von mindestens 6 Monaten zu behandeln, um sicherzustellen, dass sie beschwerdefrei sind.

Panikstörung und Zwangsstörung

Die Fortsetzung der Behandlung von Panikstörung und Zwangsstörung ist in regelmäßigen Abständen zu evaluieren, da eine Rückfallprävention bei diesen Erkrankungen nicht nachgewiesen wurde.

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 ist allerdings das im Vergleich zu Erwachsenen generell niedrigere Körpergewicht von Kindern zu berücksichtigen. Zwischen den einzelnen Dosisänderungen sind Abstände von mindestens einer Woche einzuhalten.

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).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten hat die Dosierung vorsichtig zu erfolgen, da sie ein höheres Risiko für die Entstehung einer Hyponatriämie aufweisen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei der Anwendung von Sertralin bei Patienten mit Lebererkrankung ist Vorsicht geboten. Bei Funktionsstörungen der Leber ist eine niedrigere Dosis zu wählen bzw. sind die Dosen in größeren Intervallen zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4). Sertralin soll bei schwerer Leberfunktionsstörung nicht eingesetzt werden, da hierzu keine klinischen Daten vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Sertralin wird einmal täglich morgens oder abends eingenommen.

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

Absetzsymptome bei Beendigung einer Sertralin-Behandlung

Ein plötzliches Absetzen ist zu vermeiden. Bei Beendigung einer Behandlung mit Sertralin ist die Dosis über einen Zeitraum von mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise zu reduzieren, 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, ist zu erwägen, 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 (einschließlich Buprenorphin)

erhöht. Die Patienten sind hinsichtlich der Entstehung von Anzeichen und Symptomen des Serotonin-Syndroms und des MNS zu überwachen (siehe Abschnitt 4.3).

Umstellung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Antidepressiva oder Arzneimitteln zur Behandlung der Zwangsstörung

Daten aus kontrollierten Studien zum optimalen Zeitpunkt der Umstellung von SSRIs, Antidepressiva oder Arzneimitteln zur Behandlung der Zwangsstörung auf Sertralin liegen nur begrenzt vor. Eine Umstellung insbesondere von langwirkenden Substanzen wie z.B. Fluoxetin soll 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*) hat mit Vorsicht zu erfolgen und ist aufgrund des pharmakodynamischen Interaktionspotenzials möglichst zu vermeiden.

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 ist 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 anzuwenden (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, soll die Sertralin-Therapie abgebrochen werden.

Schizophrenie

Bei schizophrenen Patienten können sich psychotische Symptome verschlimmern.

Krampfanfälle

Unter Sertralin-Therapie kann es zu Krampfanfällen kommen. Sertralin ist bei Patienten mit instabiler Epilepsie nicht, und bei solchen mit kontrollierter Epilepsie nur unter sorgfältiger Überwachung zu geben. Beim Auftreten eines epileptischen Anfalls ist die Sertralin-Therapie abzubrechen.

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, sollen 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 sind bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten 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 von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sind daher während der Behandlung besonders sorgfältig zu überwachen.

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 hat mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassung einherzugehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnliche Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sind anzuhalten unverzüglich medizinischen Rat einzuholen, wenn derartiger Symptome auftreten.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Sertralin ist nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, mit Ausnahme von Patienten mit Zwangsstörungen im Alter von 6 bis 17 Jahren, anzuwenden. 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, vor allem zu Beginn der Behandlung. Die langfristige Sicherheit in Bezug auf die kognitive, emotionale, körperliche und pubertäre Reifung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahren wurde in einer Langzeitbeobachtungsstudie über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Einige wenige Fälle von Wachstumsverzögerung und verspäteter Pubertät wurden nach Markteinführung gemeldet. Die klinische Relevanz und Kausalität sind noch nicht geklärt (entsprechende präklinische Daten zur Sicherheit siehe Abschnitt 5.3). Bei einer Langzeittherapie muss der Arzt die pädiatrischen Patienten diesbezüglich überwachen.

Ungewöhnliche Blutungen/Hämorrhagien

Bei Einnahme von SSRIs wurde über ungewöhnliche Blutungen, einschließlich Hautblutungen wie 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. Antikoagulanzen, atypische Psychopharmaka und Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)) sowie bei Patienten mit Blutungsstörungen in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.5).

SSRI/SNRI können das Risiko einer postpartalen Hämorrhagie erhöhen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8).

Hyponatriämie

Hyponatriämie kann infolge einer Behandlung mit SSRIs oder SNRIs einschließlich Sertralin

auftreten. In vielen Fällen scheint dies auf ein Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH) zurückzuführen zu sein. Fälle von Serumnatrium-Spiegeln unter 110 mmol/l wurden berichtet.

Bei älteren Patienten, die mit SSRIs und SNRIs behandelt werden, kann ein höheres Risiko für die Entstehung einer Hyponatriämie bestehen. Auch können Patienten, die Diuretika einnehmen oder die aus anderen Gründen eine Hypovolämie aufweisen, stärker gefährdet sein (siehe „Anwendung bei älteren Patienten“). Bei Patienten mit einer symptomatischen Hyponatriämie ist das Absetzen von Sertralin in Betracht zu ziehen und eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Die Symptomatik der Hyponatriämie umfasst Kopfschmerzen, Konzentrationsschwierigkeiten, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Verwirrtheit, Schwäche und Gleichgewichtsstörung, was zu Stürzen führen kann. Zur Symptomatik schwererer und/oder akuter Fälle gehören Halluzinationen, Synkope, Krampfanfälle, Koma, Atemstillstand und Tod.

Absetzsymptome bei Beendigung einer Sertralin-Behandlung

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

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, still zu sitzen oder still zu stehen. Dies tritt am ehesten während der ersten Behandlungswochen auf. Für Patienten, bei denen solche Symptome auftreten, kann eine Dosiserhöhung schädlich sein.

Leberfunktionsstörung

Sertralin unterliegt einer intensiven Metabolisierung in der Leber. Eine Pharmakokinetik-Studie mit wiederholter Gabe bei Personen mit leichter, stabiler Zirrhose zeigte eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit und etwa um das Dreifache höhere AUC und C_{max} im Vergleich zu Lebergesunden. Zwischen beiden Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede bei der Plasmaproteinbindung beobachtet. Bei der Anwendung von Sertralin bei Patienten mit Lebererkrankungen ist Vorsicht geboten. Wenn Sertralin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen angewendet wird, ist eine Verringerung der Dosierung bzw. Verlängerung des Einnahmeintervalls in Betracht zu ziehen. Sertralin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht anzuwenden (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 ist nicht in Kombination mit Grapefruitsaft anzuwenden (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 ist deshalb nur mit Vorsicht an Patienten mit Engwinkelglaukom oder mit Glaukom in der Anamnese anzuwenden.

Sexuelle Funktionsstörung

SSRIs/SNRIs können Symptome einer sexuellen Funktionsstörung verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden lang anhaltende sexuelle Funktionsstörungen berichtet, bei denen die Symptome trotz des Absetzens von SSRI/SNRI bestehen blieben.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindiziert

Monoaminoxidase-Hemmer

Irreversible MAO-Hemmer (z.B. Selegilin)

Sertralin darf nicht zusammen mit irreversiblen MAO-Hemmern, wie z.B. Selegilin, gegeben werden. Die Behandlung mit Sertralin darf nicht vor Ablauf von mindestens 14 Tagen nach

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

Reversible selektive MAO-Hemmer (Moclobemid)

Wegen der Gefahr eines Serotonin-Syndroms ist Sertralin nicht mit einem reversiblen und selektiven MAO-Hemmer, wie z.B. Moclobemid, zu kombinieren. 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 soll 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, Flush, Benommenheit und Hyperthermie mit Erscheinungen ähnlich einem malignen neuroleptischen Syndrom, Krämpfe und Todesfälle.

Pimozid

In einer Studie wurden nach einer niedrigen Einzeldosis Pimozid (2 mg) um etwa 35% erhöhte Pimozid-Spiegel beobachtet. Diese erhöhten Spiegel 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.

Anderer 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 (z.B. Buprenorphin) 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 placebokontrollierten

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

Phenytoin

Die langfristige Gabe von 200 mg Sertralin pro Tag zeigte in einer placebokontrollierten Studie bei Gesunden keine klinisch signifikante Hemmung des Metabolismus von Phenytoin. Dennoch sind die Plasmakonzentrationen von Phenytoin nach Beginn einer Sertralin-Therapie zu kontrollieren und gegebenenfalls hat eine angemessene Anpassung der Phenytoin-Dosis zu erfolgen, da einige Fälle von hoher Phenytoinexposition unter Sertralin berichtet wurden. Die gleichzeitige Gabe von Phenytoin kann zudem die Plasmaspiegel von Sertralin verringern.

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, ist der Patient entsprechend zu überwachen (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 ist die Prothrombinzeit sorgfältig zu kontrollieren, 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-Isoenzymaktivität). 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 ist der Konsum von Grapefruitsaft während einer Behandlung mit Sertralin zu vermeiden (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 ist während der Behandlung mit Sertralin zu vermeiden.

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

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, z.B. Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Fluoxetin, Fluvoxamin kann nicht ausgeschlossen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Sertralin mit Metamizol (ein Induktor metabolisierender Enzyme, einschließlich CYP2B6 und CYP3A4) kann eine Reduktion der Plasmakonzentration von Sertralin mit einer potenziellen Abnahme der klinischen Wirksamkeit bewirken. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Metamizol und Sertralin Vorsicht geboten. Das klinische Ansprechen und/oder die Wirkstoffspiegel sind entsprechend zu überwachen.

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).

Daten aus Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass nach SSRI/SNRI-Exposition innerhalb eines Monats vor der Geburt, ein erhöhtes Risiko (weniger als das 2-Fache) für eine postpartale Hämorrhagie besteht (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-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) beobachtet. Die Einnahme von Sertralin während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Zustand der Patientin lässt einen Nutzen der Behandlung erwarten, der das potenzielle Risiko übertrifft.

Neugeborene, deren Mütter Sertralin bis in spätere Stadien der Schwangerschaft, insbesondere bis ins dritte Trimenon, angewendet haben, sind zu beobachten. 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 1.000 Schwangerschaften. In der Allgemeinbevölkerung treten ein bis zwei Fälle von PPHN pro 1.000 Schwangerschaften auf.

Stillzeit

Veröffentlichte Daten zur Sertralin-Spiegeln in der Muttermilch zeigen, dass kleine Mengen an Sertralin und dessen Metabolit N-Desmethylsertralin in die Muttermilch ausgeschieden werden. Generell wurden vernachlässigbare bis nicht messbare Sertralin-Spiegel im kindlichen Serum ermittelt, ausgenommen bei einem Säugling, dessen Serum-Spiegel etwa 50% des mütterlichen Spiegels betrug (eine Auswirkung auf die Gesundheit zeigte sich bei diesem Säugling allerdings nicht). Bisher wurden keine gesundheitsschädlichen Nebenwirkungen bei Säuglingen berichtet, deren Mütter Sertralin während der Stillzeit anwenden; ein Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Die Einnahme von Sertralin in der Stillzeit wird nicht empfohlen, es sei denn, der behandelnde Arzt beurteilt den Nutzen der Behandlung höher als das Risiko.

Fertilität

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, sind die Patienten zu entsprechender Vorsicht anzuhalten.

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Tabelle 1 listet Nebenwirkungen auf, die nach der Markteinführung (Inzidenz unbekannt) und in placebokontrollierten klinischen Prüfungen (mit insgesamt 2.542 Patienten unter Sertralin-Behandlung und 2.145 unter Placebo) bei Depression, Zwangsstörung, Panikstörung, PTBS und sozialer Angststörung beobachtet wurden.

Die Intensität und Inzidenz einiger der in Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen kann bei fortgesetzter Behandlung abnehmen und führt in der Regel nicht zur Beendigung der Therapie.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

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

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)
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>				
	Infektionen der oberen Atemwege Pharyngitis Rhinitis	Gastroenteritis Otitis media	Divertikulitis [§]	
<i>Gutartige und bösartige Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</i>				
		Neoplasma		
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>				
			Lymphadenopathie Leukopenie* [§] Thrombozytopenie* [§]	
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>				
		Hypersensitivität* Saisonale Allergie	Anaphylaktoide Reaktion*	
<i>Endokrine Erkrankungen</i>				
		Hypothyreose*	Hyperprolaktinämie* [§] Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion* [§]	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>				
	Anorexie Verstärkter Appetit*		Hypercholesterinämie Diabetes mellitus* Hypoglykämie* Hyperglykämie* [§] Hyponatriämie* [§]	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>				
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* [§] Arzneimittelabhängigkeit Schlafwandeln Vorzeitiger Samenerguss	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>				
Schwindelgefühl	Tremor	Amnesie	Koma*	

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)
Somnolenz Kopfschmerzen*	Bewegungsstörungen (einschließlich extrapyramidaler Symptome wie Hyperkinesie, erhöhte Muskeltonus, Dystonie, Zähneknirschen oder Gangstörungen) Parästhesie* Erhöhter Muskeltonus* Geschmacksveränderungen Aufmerksamkeitsstörung	Hypästhesie* Unwillkürliche Muskelkontraktionen* Synkope* Hyperkinesie* Migräne* Konvulsion* Sprachstörung Orthostatischer Schwindel Gestörte Koordination	Akathisie (siehe Abschnitt 4.4) Dyskinesie Hyperästhesie Zerebrovaskuläre Spasmen (einschließlich eines reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndrom 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, 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*§ Pupillen ungleich Verändertes Sehvermögen Tränenflussstörung	Makulopathie*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
	Tinnitus*	Ohrenscherzen		
Herzkrankungen				
	Palpitationen*	Tachykardie*	Myokardinfarkt*§	

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)
		Herzerkrankung	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				
	Hitzewallungen*	Abnorme Blutungen (wie gastrointestinale Blutungen)* Hypertonie* Hautrötung Hämaturie*	Periphere Ischämie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
	Gähnen*	Dyspnoe Epistaxis* Bronchospasmus*	Hyperventilation Interstitielle Lungenerkrankung*§ Laryngospasmus Dysphonie Stridor*§ Hypoventilation Schluckauf	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Diarrhoe Übelkeit Mundtrockenheit	Dyspepsie Obstipation* Abdominelle Schmerzen* Erbrechen* Blähung	Meläna Zahnerkrankung Ösophagitis Glossitis Hämorrhoiden Vermehrter Speichelfluss Dysphagie Zungenerkrankung Aufstoßen	Geschwürbildung im Mund Pankreatitis*§ Hämatochezie Stomatitis Zungengeschwür	Mikroskopische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen				
			Veränderte Leberfunktion Schwere Leberstörungen (einschließlich Hepatitis, Gelbsucht und Leberversagen)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Hautausschlag* Hyperhidrose	Periorbitale Ödeme* Urtikaria* Alopezie* Pruritus* Purpura* Dermatitis Kalter Schweiß Gesichtsödem	Seltene Berichte schwerer unerwünschter Hautreaktionen: z.B. Stevens-Johnson-Syndrom* und epidermale Nekrolyse*§	

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)
		Trockene Haut	Hautreaktion*§ Lichtempfindlich- keit§ Angioödem Veränderte Haarstruktur Veränderter Hautgeruch Bullöse Dermatitis Follikulärer Hautausschlag	
<i>Skelettmuskulatur, - Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>				
	Rückenschmerzen Arthralgie* Myalgie	Osteoarthritis Muskelschwäche Muskelkrämpfe* Muskelzucken	Rhabdomyolyse*§ Knochen- erkrankungen	Trismus*
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>				
		Pollakisurie Miktionsstörung Harnverhaltung Harninkontinenz* Nykturie Polyurie	Oligurie Verzögertes Wasserlassen*	
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>				
Ejakulations- versagen	Menstruations- störungen Erektionsstörung	Sexualstörung Menorrhagie Vaginalblutung Sexualstörungen bei der Frau	Galaktorrhoe* Atrophische Vulvo- vaginitis Genitalfluor Balanoposthitis*§ Gynäkomastie* Priapismus*	Postpartale Hämorrhagie*
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>				
Müdigkeit*	Unwohlsein* Brustschmerz* Asthenie* Fieber*	Peripheres Ödem* Schüttelfrost Gangstörung* Durst	Hernie Verminderte Arzneimittel- verträglichkeit	
<i>Untersuchungen</i>				
	Gewichtszunahme*	ALT erhöht* AST erhöht * Gewichtsabnahme*	Erhöhtes Serumcholesterin* Auffällige klinische Laborergebnisse Verändertes Sperma Veränderte Thrombozyten- funktion*§	
<i>Verletzung und Vergiftung</i>				
	Verletzung			
<i>Chirurgische und medizinische Eingriffe</i>				
			Vasodilatation	
* Nach der Markteinführung beobachtete Nebenwirkung				
§ Nebenwirkungshäufigkeit, d.h. geschätzte Obergrenze des 95% Konfidenzintervalls nach der				

Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$ bis < 1/10)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis < 1/100)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<i>Dreisatzrechnung („The Rule of Three“)</i>				
* Diese Nebenwirkung wurde für die therapeutische Klasse der SSRI/SNRI berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).				

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 ($\geq 1/10$)

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

Häufig ($\geq 1/100$ bis < 1/10)

Brustschmerz, Manie, Fieber, Erbrechen, Anorexie, Affektlabilität, Aggression, Agitiertheit, Nervosität, Aufmerksamkeitsstörung, Schwindelgefühl, Hyperkinesie, Migräne, Somnolenz, Tremor, Sehstörungen, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Alpträume, Müdigkeit, Harninkontinenz, Hautausschlag, Akne, Epistaxis, Blähungen.

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis < 1/100)

Verlängertes QT-Intervall im EKG, Suizidversuch (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1), Konvulsion, extrapyramidale Störungen, Parästhesie, Depression, Halluzination, Purpura, Hyperventilation, Anämie, veränderte Leberfunktion, erhöhte Alanin-Aminotransferase, Zystitis, Herpes simplex, Otitis externa, Ohrenscherzen, Augenschmerzen, Mydriasis, Unwohlsein, Hämaturie, pustulöser Hautausschlag, Rhinitis, Verletzung, Gewichtsabnahme, Muskelzucken, ungewöhnliche Träume, Apathie, Albuminurie, Pollakisurie, Polyurie, Brustschmerzen, Menstruationsstörungen, Alopezie, Dermatitis, Hauterkrankung, veränderter Hautgeruch, Urtikaria, Bruxismus, Flush.

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

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 ist jede Überdosierung konsequent medizinisch zu behandeln.

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).

Therapie

Ein spezifisches Antidot für Sertralin ist nicht bekannt. Es wird empfohlen die Atemwege frei zu halten, die Atmung zu überwachen und, falls erforderlich, eine ausreichende Ventilation und O₂-Versorgung sicher zu stellen. Aktivkohle, eventuell in Kombination mit einem Abführmittel, kann ebenso effektiv wie oder wirkungsvoller als eine Magenspülung sein und ist bei der Behandlung einer Überdosierung in Betracht zu ziehen.

Induziertes Erbrechen wird nicht empfohlen. Eine generelle Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktionen (z.B. EKG) und Vitalzeichen sowie allgemeine unterstützende Maßnahmen sind ebenfalls durchzuführen. Forcierte Diurese, Dialyse, Hämoperfusion oder Austauschtransfusion sind aufgrund des großen Verteilungsvolumens von Sertralin wenig Erfolg versprechend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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- und Dopamin-Aufnahme. In klinischen Dosierungen hemmt Sertralin die Aufnahme von Serotonin in menschliche Thrombozyten. Sertralin hat sich in den tierexperimentellen Untersuchungen als frei von stimulierenden, sedierenden oder anticholinergen bzw. kardiotoxischen Effekten erwiesen.

In kontrollierten Studien bei Gesunden zeigte Sertralin keine sedierenden Eigenschaften und veränderte nicht die psychomotorische Leistungsfähigkeit. Wegen seiner selektiven Hemmwirkung auf die 5-HT-Wiederaufnahme beeinflusst Sertralin die Katecholamaktivität 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 Missbrauchspotential. In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie zum diesbezüglichen Vergleich von Sertralin, Alprazolam und d-Amphetamin beim Menschen zeigte Sertralin keine subjektiven Effekte, die auf ein Missbrauchspotenzial hindeuteten. Dagegen stuften die Studienteilnehmer sowohl Alprazolam als auch d-Amphetamin in Bezug auf die Parameter Drug-Liking, Euphorie und Missbrauchspotential als signifikant höher ein als Placebo. Sertralin führte nicht zu der Stimulation und Angst, die in Verbindung mit d-Amphetamin steht, oder zu der Sedierung und psychomotorischen Störung, die mit Alprazolam einhergeht. Sertralin wirkt nicht als positiver Verstärker bei Rhesusaffen, die auf die Selbstapplikation von Kokain trainiert wurden, noch wirkt es substituierend für d-Amphetamin oder Pentobarbital bei Rhesusaffen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Episoden einer Major Depression

Eine Studie untersuchte ambulante Patienten mit Depression, die am Ende einer zunächst 8-wöchigen offenen Behandlungsphase auf 50 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 drei PTBS-Studien in der Allgemeinbevölkerung ergaben für die Männer eine niedrigere Ansprechrate als für die Frauen. In den beiden positiven Studien in der Allgemeinbevölkerung waren die Anzahl der Responder von Sertralin vs. Placebo für Männer und Frauen vergleichbar (Frauen: 57,2% vs. 34,5%; Männer: 53,9% vs. 38,2%). Die Anzahl männlicher und weiblicher Patienten in den gepoolten Studien in der Allgemeinbevölkerung waren 184 und 430, sodass die Ergebnisse bei den Frauen aussagekräftiger sind und mit den Männern andere Variablen in der Ausgangssituation in Zusammenhang gebracht wurden (häufigerer Substanzmissbrauch, längere Krankheitsdauer, Trauma-Auslöser, 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 Tageshöchst-dosis) lag die obere Grenze des zweiseitigen 90%-KI für die zeitangepasste Least-Square-Mittelwertdifferenz des QTcF zwischen Sertralin und Placebo

(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 Sicherheit 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 Placebo wurden die Patienten randomisiert einer flexiblen, 12-wöchigen Dosisgabe von entweder Sertralin oder Placebo zugeordnet. Bei Kindern (6 bis 12 Jahre) wurde zunächst mit einer Anfangsdosis von 25 mg begonnen. Bei Patienten, die randomisiert Sertralin zugeordnet worden waren, kam es in Bezug auf folgende Skalen zu signifikant größeren Verbesserungen gegenüber den Patienten, die randomisiert Placebo erhielten: Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS ($p = 0,005$), NIMH Global Obsessive Compulsive Scale ($p = 0,019$) und CGI Improvement ($p = 0,002$). Darüber hinaus wurde auch in Bezug auf die CGI Severity-Skala bei der Sertralin-Gruppe ein Trend zu größerer Verbesserung verzeichnet als in der Placebo-Gruppe ($p = 0,089$). Für CY-BOCS lagen die mittleren Ausgangswerte und Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert in der Placebo-Gruppe bei $22,25 \pm 6,15$ und $-3,4 \pm 0,82$ und in der Sertralin-Gruppe bei $23,36 \pm 4,56$ und $-6,8 \pm 0,87$. Als Responder, definiert als Patienten mit einer mindestens 25-prozentigen Abnahme in Bezug auf CY-BOCS (primärer Wirksamkeitsparameter) von Studienbeginn (Baseline) bis zum Endpunkt, erwiesen sich in einer post-hoc-Analyse 53% der Patienten unter Sertralin gegenüber 37% der Patienten unter Placebo ($p = 0,03$).

Für diese pädiatrische Population fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit und Wirksamkeit.

Für Kinder unter 6 Jahre liegen keine Daten vor.

Sicherheitsstudie nach Markteinführung SPRITES

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Jugendliche und ältere Patienten

Das pharmakokinetische Profil bei Jugendlichen 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

<u>Tablettenkern:</u>	Mikrokristalline Cellulose Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat Hydroxypropylcellulose Polysorbat 80 Magnesiumstearat
<u>Filmüberzug:</u>	Hypromellose Propylenglykol Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 10 und 30 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Adjuvin 50 mg-Filmtabletten: 1-25974

Adjuvin 100 mg-Filmtabletten: 1-25975

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. August 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. Oktober 2011

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.