1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sertraline Teva 50 mg comprimés pelliculés
Sertraline Teva 100 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

50mg
Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de sertraline (sous forme de chlorhydrate).

100mg
Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de sertraline (sous forme de chlorhydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

50mg
Comprimé pelliculé bleu pâle, de forme elliptique, portant une barre de cassure sur une face et les inscriptions « 9 » et « 3 » de part et d'autre de la barre de cassure, ainsi que l'inscription « 7176 » sur l'autre face du comprimé.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

100mg
Comprimé pelliculé jaune pâle, de forme elliptique, portant une barre de cassure sur une face et les inscriptions « 9 » et « 3 » de part et d'autre de la barre de cassure, ainsi que l'inscription « 7177 » sur l'autre face du comprimé.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Sertraline Teva est indiqué pour :
- le traitement des épisodes dépressifs majeurs. Prévention d'une récurrence des épisodes dépressifs majeurs.
- Trouble panique, avec ou sans agoraphobie.
- Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) chez les adultes et les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans.
- Trouble d'anxiété sociale.
- Etat de stress post-traumatique (ESPT).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement initial

Dépression et TOC
Débuter le traitement par sertraline à une dose de 50 mg/jour.

Trouble panique, ESPT et trouble d'anxiété sociale
Débuter le traitement à une posologie de 25 mg/jour. Après une semaine, augmenter la dose à 50 mg une fois par jour. On a constaté que ce schéma posologique réduit la fréquence des effets indésirables survenant en début du traitement, qui sont caractéristiques du trouble panique.

Titration

Dépression, TOC, trouble panique, trouble d'anxiété sociale et ESPT
Les patients ne répondant pas à une dose de 50 mg peuvent nécessiter des augmentations de la dose. Effectuer les modifications de dose par paliers de 50 mg et en respectant des intervalles d'au moins une semaine, jusqu'à un maximum de 200 mg/jour. Ne pas modifier la dose plus souvent qu'une fois par semaine, car la demi-vie d'élimination de la sertraline est de 24 heures.

L'effet thérapeutique peut apparaître dans les 7 jours suivant le début du traitement, mais des périodes plus longues sont généralement nécessaires pour obtenir une réponse thérapeutique, surtout en cas de TOC.

Traitement d'entretien
Pendant une thérapie à long terme, maintenir la posologie au niveau efficace le plus faible possible, avec un ajustement ultérieur de la dose en fonction de la réponse thérapeutique.

Dépression
Un traitement à long terme peut également être adéquat pour la prévention d'une récurrence des épisodes dépressifs majeurs (EDM). Dans la plupart des cas, la dose recommandée dans la prévention d'une récurrence des EDM est la même que celle utilisée pour le traitement d'un épisode. Traiter les patients atteints de dépression pendant une période suffisamment longue d'au moins 6 mois afin de s'assurer qu'ils sont asymptomatiques.

Trouble panique et TOC
Évaluer régulièrement s'il est nécessaire de poursuivre le traitement en cas de trouble panique et de TOC, car l'efficacité dans la prévention des rechutes n'a pas été démontrée pour ces affections.

Utilisation chez le sujet âgé
Chez le sujet âgé, la dose doit être soigneusement adaptée en raison du risque accru d'hyponatrémie (voir rubrique 4.4).

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique
L'utilisation de sertraline chez les patients présentant une maladie hépatique doit être effectuée avec précaution. Les insuffisants hépatiques doivent recevoir des doses plus faibles ou plus espacées (voir rubrique 4.4). La sertraline ne doit pas être utilisée en cas d'insuffisance hépatique sévère, compte tenu de l'absence de données cliniques disponibles (voir rubrique 4.4).

Utilisation en cas d'insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Enfants et adolescents ayant un trouble obsessionnel compulsif

Entre 13 et 17 ans : Dose initiale de 50 mg une fois par jour.
Entre 6 et 12 ans: Dose initiale de 25 mg une fois par jour. Après une semaine, la posologie peut être augmentée à 50 mg une fois par jour.

En cas de réponse insuffisante, les doses suivantes peuvent être augmentées par paliers de 50 mg sur une période de plusieurs semaines si cela s'avère nécessaire. La posologie maximale est de 200 mg par jour. Il faut néanmoins tenir compte du poids corporel généralement plus faible des enfants par rapport à celui des adultes lorsqu'on augmente la dose au-delà de 50 mg. Respecter un intervalle d'au moins une semaine entre les modifications de dose.

L'efficacité chez les enfants ayant un trouble dépressif majeur n'a pas été établie.
Aucune donnée n'est disponible chez les enfants de moins de 6 ans (voir également rubrique 4.4)

Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement par sertraline

Éviter un arrêt brutal du traitement. Lorsqu'on arrête le traitement par sertraline, diminuer progressivement la dose sur une période d'au moins une à deux semaines, afin de réduire le risque de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8).
Si des symptômes intolérables surviennent suite à une réduction de la posologie ou à un arrêt du traitement, on peut alors envisager la reprise de la dose précédemment prescrite. Le médecin peut ensuite poursuivre la réduction de la posologie, mais d'une manière plus progressive.

Mode d'administration

Sertraline Teva doit s'administrer une fois par jour, le matin ou le soir.
Le comprimé pelliculé peut s'administrer avec ou sans aliments.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Un traitement concomitant par des inhibiteurs irréversibles de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiqué vu le risque de syndrome sérotoninergique s'accompagnant de symptômes tels qu'une agitation, des tremblements et une hyperthermie.

Ne pas débuter le traitement par sertraline pendant au moins les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible. Arrêter le traitement par sertraline pendant au moins les 7 jours suivant le début du traitement par un IMAO irréversible (voir rubrique 4.5).

La prise concomitante de pimozide est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Syndrome sérotoninergique (SS) ou syndrome neuroleptique malin (SNM)
Le développement de syndromes potentiellement fatals tels que le Syndrome Sérotoninergique (SS) ou le Syndrome Neuroleptique Malin (SNM) a été rapporté avec les ISRS, y compris la sertraline. Le risque de SS ou de SNM augmente en cas d'utilisation concomitante des autres médicaments sérotoninergiques (y compris les autres médicaments sérotoninergiques, les amphétamines, les triptans) avec des médicaments altérant le métabolisme de la sérotonine (y compris les IMAO, par ex. bleu de méthylène), les antipsychotiques et d'autres antagonistes dopaminergiques, et avec les

opioïdes. Surveiller les patients afin de détecter les signes et symptômes de SS ou SNM (voir rubrique 4.3).

Passage d'un traitement par inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), antidépresseurs ou médicaments anti-obsessionnels

Il existe une expérience contrôlée limitée concernant le timing optimal du passage d'un traitement par ISRS, antidépresseurs ou médicaments anti-obsessionnels à un traitement par sertraline. Ce passage doit s'effectuer avec prudence et après une évaluation médicale soigneuse, surtout s'il s'agit d'agents à longue durée d'action tels que la fluoxétine.

Autres médicaments sérotoninergiques, p. ex. tryptophane, fenfluramine et agonistes de la 5-HT

L'administration concomitante de sertraline avec d'autres médicaments augmentant les effets de la neurotransmission sérotoninergique tels que les amphétamines, le tryptophane, la fenfluramine, les agonistes de la 5-HT ou le médicament à base de plantes millepertuis (*hypericum perforatum*) doit s'effectuer avec prudence. Si possible, éviter cette association en raison de la possibilité d'une interaction pharmacodynamique.

Allongement de l'intervalle QTc/Torsades de pointes (TdP)

Des cas d'allongement de l'intervalle QTc et de TdP ont été rapportés dans l'expérience acquise avec la sertraline depuis la commercialisation. La majorité des cas étaient rapportés chez des patients ayant d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc/de TdP. L'effet sur l'allongement de l'intervalle QTc a été confirmé dans une étude approfondie du QTc chez des volontaires sains avec une relation exposition/réponse positive statistiquement significative. Par conséquent, la sertraline doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque additionnels d'allongement de l'intervalle QTc, tels que : affection cardiaque, hypokaliémie ou hypomagnésémie, antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QTc, bradycardie et utilisation concomitante de médicaments qui allongent l'intervalle QTc (voir rubriques 4.5 et 5.1)

Activation d'une hypomanie ou manie

L'apparition de symptômes de manie/hypomanie a été rapportée chez une faible proportion de patients traités par des médicaments antidépresseurs et anti-obsessionnels commercialisés, y compris la sertraline.
La sertraline doit donc s'utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de manie/hypomanie. Une surveillance médicale étroite est nécessaire. Arrêter le traitement par sertraline chez tout patient entrant en phase maniaque.

Schizophrénie

Les symptômes psychotiques pourraient s'aggraver chez les patients schizophrènes.

Convulsions

Des convulsions peuvent survenir pendant la thérapie par sertraline. Éviter le traitement par sertraline chez les patients ayant une épilepsie instable et surveiller attentivement les patients ayant une épilepsie contrôlée. Arrêter le traitement chez tout patient développant des convulsions.

Suicide/pensées suicidaires/tentatives de suicide ou aggravation clinique

La dépression est associée à un risque accru de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide (incidents de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à l'obtention d'une rémission significative. Vu qu'il est possible qu'aucune amélioration ne survienne durant les premières semaines du traitement ou plus, surveiller étroitement les patients jusqu'à l'obtention d'une telle amélioration. Par expérience

clinique générale, on sait que le risque de suicide peut augmenter pendant les stades précoces de la guérison.

D'autres affections psychiatriques nécessitant la prescription de sertraline peuvent également être associées à un risque accru d'incidents liés au suicide. De plus, ces affections peuvent présenter une co-morbidité associée à un trouble dépressif majeur. Lorsqu'on traite les patients ayant d'autres troubles psychiatriques, prendre donc les mêmes précautions qu'en cas de traitement de patients atteints d'un trouble dépressif majeur.

Les patients ayant des antécédents d'incidents de type suicidaire, ou un degré significatif de pensées suicidaires avant le début du traitement présentent un risque plus élevé de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide et doivent donc faire l'objet d'une surveillance attentive. Une méta-analyse d'études cliniques contrôlées par placebo, réalisées avec des médicaments antidépresseurs chez des adultes atteints d'affections psychiatriques, a révélé que les patients âgés de moins de 25 ans présentent un risque accru de comportement suicidaire en cas de prise d'antidépresseurs par rapport à ceux recevant le placebo.

La thérapie médicamenteuse doit s'accompagner d'une surveillance étroite des patients, en particulier chez ceux présentant un risque élevé, particulièrement au début du traitement et après toute modification de la dose. Avertir les patients (et les dispensateurs de soins de ces patients) concernant la nécessité de surveiller l'apparition de toute aggravation clinique, de tout comportement suicidaire ou pensées suicidaires et de toute modification anormale du comportement, et de solliciter immédiatement un avis médical si ces symptômes se présentent.

Dysfonction sexuelle
Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) pourraient causer des symptômes de dysfonction sexuelle (voir rubrique 4.8). Des cas de dysfonction sexuelle dont les symptômes se sont prolongés malgré l'arrêt du traitement par les ISRS ont été rapportés.

Population pédiatrique
Ne pas utiliser la sertraline pour le traitement des enfants et des adolescents de moins de 18 ans, sauf chez les patients âgés de 13 à 17 ans ayant un trouble obsessionnel compulsif. Au cours d'études cliniques, des comportements de type suicidaire (tentative de suicide et pensées suicidaires) et une hostilité (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) s'observaient plus fréquemment chez les enfants et les adolescents traités par des antidépresseurs que chez ceux traités par placebo. Si, sur base d'une nécessité clinique, on décide néanmoins d'instaurer le traitement, surveiller attentivement le patient afin de détecter l'apparition éventuelle de symptômes suicidaires, surtout en début de traitement. La sécurité d'emploi à long terme pour la maturation cognitive, émotionnelle, physique et pubertaire chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 16 ans a été évaluée dans une étude observationnelle à long terme sur une durée allant jusqu'à 3 ans (voir rubrique 5.1). Un nombre limité de cas de retard de croissance et de retard de puberté ont été rapportés après commercialisation. La pertinence clinique et la causalité sont encore incertaines (voir rubrique 5.3 pour les données de sécurité préclinique correspondantes). Les médecins doivent surveiller les patients pédiatriques poursuivant un traitement à long terme pour détecter toute anomalie de croissance et de développement.

Saignements anormaux/Hémorragie

En cas d'administration d'ISRS, on a rapporté des hémorragies anormales avec les ISRS, y compris saignements cutanés telles que des ecchymoses et un purpura ainsi que d'autres incidents hémorragiques tels qu'une hémorragie gastro-intestinal ou gynécologique y compris des hémorragies mettant en jeu le pronostic vital. Les ISRS et IRSNA peuvent augmenter le risque d'hémorragie du

post-partum (voir rubriques 4.6 et 4.8). Il est conseillé d'être prudent chez les patients traités par ISRS, surtout en cas d'utilisation concomitante avec des médicaments connus pour altérer la fonction plaquettaire (p. ex. anticoagulants, neuroleptiques atypiques et phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, acide acétylsalicylique et médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)), ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'affections hémorragiques (voir rubrique 4.5).

Hyponatrémie

Une hyponatrémie peut survenir suite à un traitement par ISRS ou ISRN, y compris la sertraline. Dans de nombreux cas, l'hyponatrémie semble résulter d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). Des cas de taux sériques de sodium inférieurs à 110 mmol/l ont été rapportés.

Les patients âgés peuvent présenter un risque accru d'hyponatrémie avec les ISRS et les ISRN. C'est également le cas pour les patients prenant des diurétiques ou présentant une déplétion volémique pour toute autre raison (voir Utilisation chez les patients âgés). Envisager l'interruption du traitement par sertraline chez les patients ayant une hyponatrémie symptomatique et instaurer un traitement médical adéquat. Les signes et les symptômes d'hyponatrémie incluent des céphalées, des difficultés de concentration, une altération de la mémoire, une confusion, une faiblesse et une instabilité pouvant donner lieu à des chutes. Les signes et les symptômes associés à des cas plus sévères et/ou aigus incluaient des hallucinations, une syncope, des convulsions, un coma, un arrêt respiratoire et le décès.

Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement par sertraline

Les symptômes de sevrage sont fréquents à l'arrêt du traitement, surtout en cas d'arrêt brutal (voir rubrique 4.8). Au cours d'études cliniques, parmi les patients traités par sertraline, l'incidence des réactions de sevrage rapportées était de 23 % chez ceux interrompant le traitement par sertraline contre 12 % chez les patients ayant poursuivi le traitement par sertraline.

Le risque de symptômes de sevrage peut dépendre de différents facteurs, dont la durée et la dose de la thérapie ainsi que la vitesse de réduction de la dose. Les symptômes suivants sont les effets les plus fréquemment rapportés : étourdissements, troubles sensoriels (incluant des paresthésies), troubles du sommeil (incluant une insomnie et des rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements et céphalées. Ces symptômes sont généralement légers à modérés mais chez certains patients, ils peuvent s'avérer sévères. Ils surviennent habituellement au cours des premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais de très rares cas de ces symptômes ont été rapportés chez des patients ayant omis de prendre une dose par inadvertance. Généralement, ces symptômes sont spontanément résolutifs et régressent habituellement dans les 2 semaines, même si chez certains individus, ils peuvent persister plus longtemps (2 à 3 mois, ou plus). Lorsqu'on arrête le traitement, il est donc conseillé de réduire progressivement la dose de sertraline sur une période de plusieurs semaines ou mois, en fonction des besoins du patient (voir rubrique 4.2).

Akathisie/agitation psychomotrice

L'utilisation de sertraline été associée au développement d'une akathisie, caractérisée par une agitation subjectivement déplaisante ou pénible ainsi que par un besoin fréquent de bouger s'accompagnant d'une incapacité à rester immobile, en position assise ou debout. Ces symptômes sont plus fréquents au cours des premières semaines du traitement. Chez les patients développant ces symptômes, une augmentation de la posologie peut s'avérer néfaste.

Insuffisance hépatique

La sertraline est largement métabolisée par le foie. Une étude de pharmacocinétique évaluant l'administration de doses répétées et réalisée chez des sujets ayant une cirrhose légère et stable a révélé que par rapport aux sujets normaux, ces patients présentaient un allongement de la demi-vie

d'élimination et des valeurs environ trois fois supérieures de l'ASC et de la C_{max}. Concernant le taux de liaison aux protéines plasmatiques, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes. L'utilisation de sertraline chez les patients atteints d'une maladie hépatique doit être abordée avec précaution. Si l'on administre la sertraline à des patients ayant une insuffisance hépatique, envisager une réduction de la posologie ou une augmentation de l'intervalle entre les prises. Ne pas utiliser la sertraline chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

La sertraline est largement métabolisée et l'excrétion du médicament sous forme inchangée dans l'urine constitue une voie d'élimination mineure. Au cours d'études réalisées chez des patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 - 60 ml/min) ou modérée à sévère (clairance de la créatinine comprise entre 10 - 29 ml/min), les paramètres pharmacocinétiques d'administration en doses répétées (ASC_{0-24} ou C_{max}) n'étaient pas significativement différents par rapport à ceux observés chez les sujets témoins. La posologie de la sertraline ne doit pas être adaptée en fonction du degré d'insuffisance rénale.

Utilisation chez les patients âgés

Plus de 700 patients âgés (> 65 ans) ont participé à des études cliniques. Le profil et l'incidence des effets indésirables chez les patients âgés étaient similaires à ceux observés chez les patients plus jeunes.

Les ISRS ou les ISRN, y compris la sertraline, ont néanmoins été associés à des cas d'hyponatrémie cliniquement significative chez les patients âgés, qui peuvent présenter un risque plus élevé de développer cet effet indésirable (voir rubrique 4.4 Hyponatrémie).

Diabète

Chez les patients diabétiques, le traitement par ISRS peut altérer le contrôle glycémique. Un ajustement de la posologie de l'insuline et/ou des hypoglycémiants oraux peut s'avérer nécessaire.

Thérapie par électrochocs

Il n'existe aucune étude clinique établissant les risques ou les bénéfices de l'utilisation combinée de sertraline et d'une thérapie par électrochocs.

Jus de pamplemousse

L'administration de sertraline avec du jus de pamplemousse n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Interférence avec les tests de dépistage urinaire

Des résultats faux positifs de tests immunologiques de dépistage urinaire ont été rapportés pour les benzodiazépines chez des patients qui avaient pris de la sertraline. Ceci est dû au manque de spécificité des tests de dépistage. Des résultats faux positifs peuvent être attendus plusieurs jours après l'arrêt du traitement par sertraline. Des tests de confirmation, comme la chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse, feront la distinction entre la sertraline et les benzodiazépines.

Glaucome à angle fermé

Les ISRS, y compris la sertraline, peuvent avoir un effet sur la taille de la pupille en induisant une mydriase. Cet effet mydriatique a la capacité de rétrécir l'angle oculaire en induisant une augmentation de la pression intraoculaire et un glaucome à angle fermé, en particulier chez les patients prédisposés. La sertraline doit pour cette raison être utilisée avec prudence chez les patients qui ont un glaucome à angle fermé ou qui ont eu un glaucome.

Excipient
Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

Inhibiteurs de la monoamine oxydase

- IMAO irréversibles (p. ex. sélégiline)

Ne pas utiliser la sertraline en association avec des IMAO irréversibles tels que la sélégiline. Ne pas débuter un traitement par sertraline pendant au moins les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible. Arrêter le traitement par sertraline au moins 7 jours avant de débuter un traitement par un IMAO irréversible (voir rubrique 4.3).

- IMAO-A réversible et sélectif (moclobémide)

Vu le risque de syndrome sérotoninergique, ne pas administrer la sertraline en association avec un IMAO réversible et sélectif tel que le moclobémide. Après un traitement par un IMAO réversible, on peut attendre un délai inférieur à 14 jours avant de débuter le traitement par sertraline. Il est recommandé d'arrêter le traitement par sertraline au moins 7 jours avant de débuter le traitement par un IMAO réversible (voir rubrique 4.3).

- IMAO réversible et non sélectif (linézolide)

L'antibiotique linézolide est un IMAO faible réversible et non sélectif et ne doit pas être administré aux patients traités par sertraline (voir rubrique 4.3).

Des réactions indésirables sévères ont été rapportées chez les patients ayant récemment arrêté un traitement par un IMAO (par ex. bleu de méthylène) et débuté le traitement par sertraline, ou ayant récemment interrompu une thérapie par sertraline avant de débuter un traitement par IMAO. Ces réactions incluaient : tremblements, myoclonies, diaphorèse, nausées, vomissements, rougeur, étourdissements, hyperthermie s'accompagnant de symptômes ressemblant au syndrome neuroleptique malin, convulsions et décès.

Pimozide

Au cours d'une étude clinique réalisée avec une dose unique faible de pimozide (2 mg), on a observé une augmentation des taux de pimozide d'environ 35 %. Ces taux accrus n'ont pas été associés à des modifications de l'ECG. Le mécanisme de cette interaction est inconnu et en raison de l'index thérapeutique étroit du pimozide, l'administration concomitante de sertraline et de pimozide est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Associations déconseillées

Médicaments déprimant le SNC et alcool

L'administration concomitante d'une dose quotidienne de 200 mg de sertraline ne potentialisait pas les effets de l'alcool, de la carbamazépine, de l'halopéridol ou de la phénytoïne sur les performances cognitives et psychomotrices chez des sujets sains ; cependant, l'utilisation concomitante de sertraline et d'alcool est déconseillée.

Autres médicaments sérotoninergiques

Voir rubrique 4.4

Il est également conseillé d'être prudent avec les opioïdes [p.ex. le fentanyl (utilisé en anesthésie générale ou dans le traitement de la douleur chronique)], et autres médicaments sérotoninergiques (y compris autres antidépresseurs sérotoninergiques, les amphétamines, les triptans).

Précautions particulières

Médicaments qui allongent l'intervalle QT
Le risque d'allongement de l'intervalle QTc et/ou d'arythmies ventriculaires (p.ex. TdP) peut être augmenté lors de l'utilisation concomitante d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QTc (p.ex. certains antipsychotiques et antibiotiques) (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Lithium
Au cours d'une étude contrôlée par placebo réalisée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de sertraline et de lithium n'a induit aucune modification significative de la pharmacocinétique du lithium, mais a donné lieu à une augmentation des tremblements par rapport au placebo, ce qui indique une éventuelle interaction pharmacodynamique. Surveiller de manière adéquate les patients traités simultanément par lithium et sertraline.

Phénytoïne
Une étude contrôlée par placebo réalisée chez des volontaires sains suggère que l'administration chronique d'une dose de 200 mg/jour de sertraline n'induit aucune inhibition significative du métabolisme de la phénytoïne. Cependant, vu que certains cas sont survenus suite à une exposition élevée à la phénytoïne chez des patients traités par sertraline, il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne après le début de la thérapie par sertraline et d'ajuster de manière appropriée la dose de phénytoïne. De plus, l'administration concomitante de phénytoïne, un inducteur du CYP3A4 connu, peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de sertraline.

Métamizole
L'administration concomitante de sertraline et de métamizole, qui est un inducteur d'enzymes métabolisantes comprenant le CYP2B6 et le CYP3A4, peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de sertraline avec une réduction potentielle de l'efficacité clinique. Par conséquent, la prudence est recommandée lorsque le métamizole et la sertraline sont administrés simultanément; la réponse clinique et/ou les quantités des médicaments doivent être surveillés si besoin.

Triptans
De rares cas post-marketing ont été rapportés et décrivaient des patients ayant une faiblesse, une hyperréflexie, une incoordination, une confusion, une anxiété et une agitation après l'utilisation de sertraline et de sumatriptan. Des symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent également survenir avec d'autres produits de la même classe (triptans). Si le traitement concomitant par sertraline et triptans se justifie cliniquement, il est conseillé de surveiller le patient de manière adéquate (voir rubrique 4.4).

Warfarine
L'administration concomitante d'une dose quotidienne de 200 mg de sertraline et de warfarine a induit une augmentation faible mais statistiquement significative du temps de prothrombine, ce qui peut déstabiliser la valeur de l'INR. Il faut donc surveiller attentivement le temps de prothrombine lorsqu'on débute ou arrête le traitement par sertraline.

Autres interactions médicamenteuses, digoxine, aténolol, cimétidine

L'administration concomitante avec la cimétidine a induit une diminution importante de la clairance de la sertraline. On ignore la signification clinique de ces modifications. La sertraline n'a aucun effet sur l'activité bêtabloquante de l'aténolol. Aucune interaction n'a été observée entre une dose quotidienne de 200 mg de sertraline et la digoxine.

Médicaments ayant un effet sur la fonction plaquettaire

Le risque d'hémorragies peut augmenter en cas d'administration concomitante d'ISRS, y compris la sertraline, avec des médicaments agissant sur la fonction plaquettaire (p. ex. AINS, acide acétylsalicylique et ticlopidine) ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'hémorragies (voir rubrique 4.4).

Bloqueurs neuromusculaires

Les ISRS peuvent réduire l'activité de la cholinestérase plasmatique ce qui entraine une prolongation de l'action de blocage neuromusculaire du mivacurium ou d'autres bloqueurs neuromusculaires.

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450

La sertraline peut agir en tant qu'inhibiteur léger à modéré du CYP 2D6. L'administration chronique avec une dose quotidienne de 50 mg de sertraline a induit une élévation modérée (en moyenne 23 % à 37 %) des taux plasmatiques de désipramine à l'état d'équilibre (un marqueur de l'activité de l'isoenzyme CYP 2D6). Des interactions cliniquement significatives peuvent survenir avec d'autres substrats du CYP 2D6 ayant un index thérapeutique étroit tels que les antiarythmiques de classe I comme la propafénone et le flécaïnide, les ADT et les antipsychotiques typiques, surtout avec des niveaux de dose plus élevés de sertraline.

La sertraline n'agit pas en tant qu'inhibiteur du CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 et CYP 1A2 à un degré cliniquement significatif. Ceci a été confirmé par des études d'interactions *in vivo* réalisées avec des substrats du CYP3A4 (cortisol endogène, carbamazépine, terfénadine, alprazolam), le substrat du CYP2C19 diazépam et les substrats du CYP2C9 tolbutamide, glibenclamide et phénytoïne. Des études *in vitro* indiquent que la sertraline n'a aucun potentiel ou un faible potentiel d'inhiber le CYP 1A2.

Dans une étude croisée chez huit sujets japonais sains, la prise de trois verres de jus de pamplemousse a augmenté les concentrations plasmatiques de sertraline d'environ 100%. Pour cette raison, la prise de jus de pamplemousse doit être évitée pendant le traitement par sertraline (voir rubrique 4.4).

Suite à l'étude de l'interaction avec le jus de pamplemousse, des hausses encore plus significantes dans l'exposition de la sertraline par à cause de l'administration concomitante de la sertraline et des inhibiteurs puissants du CYP3A4, p. ex. les inhibiteurs de protéase, le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole, voriconazole, clarithromycine, télithromycine et la néfazodone ne peut être exclue. Ceci s'applique aussi bien aux inhibiteurs modérés du CYP3A4, par exemple, l'aprépitant, érythromycine, fluconazole, vérapamil et diltiazem. La prise des inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée pendant un traitement par la sertraline.

Il ne peut être exclu que les inducteurs du CYP3A4, p. ex. le phénobarbital, la carbamazépine, le millepertuis et la rifampicine, puissent provoquer une diminution des taux plasmatiques de sertraline.

Les concentrations plasmatiques de sertraline augmentent de près de 50% chez les métaboliseurs lents du CYP2C19 par rapport aux métaboliseurs rapides (voir rubrique 5.2). L'interaction avec des inhibiteurs puissants du CYP2C19, p.ex. oméprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabéprazole, fluoxétine, fluvoxamine ne peut pas être exclue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de sertraline chez la femme enceinte. Cependant, de nombreuses données n'ont révélé aucun signe d'induction de malformations congénitales par la sertraline. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction probablement secondaire à la toxicité maternelle causée par l'action pharmacodynamique de la substance et/ou l'action pharmacodynamique directe de la substance sur le fœtus (voir rubrique 5.3).
L'utilisation de sertraline pendant la grossesse a été associée à la survenue de symptômes compatibles avec des réactions de sevrage chez certains nouveau-nés dont la mère a été traitée par sertraline. Ce phénomène a également été observé avec d'autres antidépresseurs ISRS. Sertraline Teva ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec la sertraline.
Les données issues d'études observationnelles indiquent un risque accru (moins de 2 fois supérieur) d'hémorragie du post-partum faisant suite à une exposition aux ISRS/IRSNA dans le mois précédant la naissance (voir rubriques 4.4, 4.8).
Surveiller les nouveau-nés si l'utilisation maternelle de sertraline se poursuit durant les derniers stades de la grossesse, en particulier le troisième trimestre. Les symptômes suivants peuvent survenir chez les nouveau-nés après l'utilisation maternelle de sertraline pendant les stades plus avancés de la grossesse : détresse respiratoire, cyanose, apnées, convulsions, instabilité de la température, difficultés à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, agitation, irritabilité, léthargie, pleurs continuels, somnolence et difficultés à dormir. Ces symptômes pourraient être secondaires aux effets sérotoninergiques ou aux symptômes de sevrage. Dans la majorité des cas, les complications débutent immédiatement ou peu après (< 24 heures) après l'accouchement.
Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, surtout en fin de grossesse, peut augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN). Le risque observé était d'environ 5 cas pour 1 000 grossesses. Dans la population générale, on observe 1 à 2 cas d'HPPN par 1 000 grossesses.

Allaitement

Les données publiées concernant les taux de sertraline dans le lait maternel ont révélé que de faibles quantités de sertraline et de son métabolite N-déméthyl-sertraline sont excrétées dans le lait maternel. Des taux généralement négligeables à indétectables ont été observés dans le sérum des nourrissons, sauf chez un seul enfant ayant des taux sériques d'environ 50 % des taux maternels (mais sans effet important sur la santé de ce nourrisson). Aucun effet de la sertraline n'a été mis en évidence chez les nourrissons allaités par une femme traitée, mais un risque pour les nourrissons ne peut être exclu.
L'utilisation chez les femmes allaitantes est déconseillée sauf si le médecin estime que les bénéfices contrebalancent les risques éventuels.

Fertilité

Les données recueillies chez l'animal montrent un effet de la sertraline sur certains paramètres de la fertilité (voir rubrique 5.3).
Des rapports de cas d'utilisation de certains ISRS chez l'homme ont révélé que l'effet sur la qualité du sperme est réversible.
Aucun impact sur la fécondité humaine n'a été observé jusqu'ici.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des études cliniques de pharmacologie ont révélé que la sertraline n'a aucun effet sur les performances psychomotrices. Cependant, étant donné que les médicaments psychotropes peuvent

altérer les aptitudes mentales ou physiques nécessaires à la réalisation de tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines, avertir le patient à ce sujet.

4.8 Effets indésirables

Les nausées constituent l'effet indésirable le plus fréquent. Au cours du traitement de la phobie sociale, une dysfonction sexuelle (défaillance de l'éjaculation) chez l'homme est survenue chez 14 % des patients traités par sertraline, contre 0 % chez les patients sous placebo. Ces effets indésirables sont dose-dépendants, sont souvent transitoires et disparaissent au cours de la poursuite du traitement.

Le profil d'effets indésirables fréquemment observé au cours d'études contrôlées par placebo et réalisées en double aveugle chez des patients atteints de TOC, de trouble panique, de syndrome de stress post-traumatique (SSPT) et de phobie sociale, était similaire à celui observé au cours des études cliniques réalisées chez des patients dépressifs.

Le Tableau 1 présente les réactions indésirables suivantes ont été observées pendant l'expérience post-marketing (fréquence indéterminée) et au cours d'études cliniques contrôlées par placebo (incluant un total de 2542 patients sous sertraline et 2145 sous placebo) traitant de la dépression, du TOC, du trouble panique, du SSPT et de la phobie sociale. L'intensité et la fréquence de certains effets indésirables figurant dans le Tableau 1 peuvent diminuer au cours de la poursuite du traitement et ces effets indésirables ne nécessitent généralement pas l'interruption de la thérapie.

Tableau 1 : Effets indésirables
Fréquence des effets indésirables observés au cours des études cliniques contrôlées par placebo portant sur la dépression, le TOC, le trouble panique, l'ESPT et le trouble d'anxiété sociale. Analyse groupée et expérience post-commercialisation.

Classe de systèmes d'organes	**Très fréquent (≥1/10)**	**Fréquent (≥1/100 a <1/10)**	**Peu fréquent (≥1/1000 a < 1/100)**	**Rare (≥1/10000 à <1/1000)**	**Fréquence Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**
Infections et infestations		infection du tractus respiratoire supérieur, pharyngite, rhinite	gastro-entérite, otite moyenne	diverticulite§	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)			néoplasme		
Affections hématologiques es et du système lymphatique				lymphadénopathie, thrombocytopénie*§, leucopénie*§	

Affections du système immunitaire			hypersensibilité*, allergie saisonnière*	réaction anaphylactoïde*	
Affections endocriniennes			Hypothyroïdie*	Hyperprolactinémie *§, sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique*§	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		appétit diminué, appétit augmenté*		hypercholestérolémie, diabète*, hypoglycémie*, hyperglycémie*§, hyponatrémie*§	
Affections psychiatriques	insomnie	anxiété*, dépression*, agitation*, diminution de la libido*, nervosité, dépersonnalisation, cauchemars, bruxisme*	idées/comportement suicidaires, trouble psychotique*, pensées anormales, apathie, hallucinations*, agressivité*, humeur euphorique*, paranoïa	trouble de conversion*§, rêves morbides*§, toxicomanie, somnambulisme, éjaculation précoce	
Affections du système nerveux	sensations vertigineuses, maux de tête*, somnolence	tremblements, perturbation des mouvements (y compris symptômes extrapyramidaux, notamment hyperkinésie, hypertonie, dystonie, grincements de dents ou troubles de la marche), paresthésies*, hypertonie*, trouble de l'attention, dysgueusie	amnésie, hypoesthésie*, contractions musculaires involontaires*, syncope*, hyperkinésie*, migraine*, convulsions*, vertiges orthostatiques, coordination anormale, troubles du langage	coma*, akathisie (voir rubrique 4.4), dyskinésie, hyperesthésie, spasme cérébrovasculaire (y compris syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible et syndrome de Call-Fleming)*§, agitation psychomotrice*§ (voir rubrique 4.4), troubles sensoriels, choreoathetos	

				e §, ont également été notifiés des signes et des symptômes associés au syndrome sérotoninergique * ou au syndrome neuroleptique malin : dans certains cas associés a l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques et incluant agitation, confusion, diaphorèse, diarrhée, fièvre, hypertension, rigidité et tachycardie§	
Affections oculaires		troubles visuels*	mydriase*	scotome, glaucome, diplopie, photophobie, hyphéma*§, pupilles inégales *§, troubles de la vision §, trouble de la sécrétion lacrymale	maculopathie
Affections de l'oreille et du labyrinthe		acouphènes*	douleur auriculaire		
Affections cardiaques		palpitations*	tachycardie*, troubles cardiaques	infarctus du myocarde*§, torsades de pointes*§ (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1), bradycardie, allongement de l'intervalle QTc* (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1)	

Affections vasculaires		bouffées de chaleur*	saignements anormaux (notamment saignement gastrointestinal)*, hypertension*, bouffées vasomotrices, hématurie*	ischémie périphérique	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		bâillement*	dyspnée, épistaxis*, bronchospasme*	hyperventilation, maladie pulmonaire interstitielle*§, pneumonie à éosinophiles*§, laryngospasme, dysphonie, stridor*§, hypoventilation, hoquet	
Affections gastrointestinales	nausées, diarrhée, sécheresse buccale	dyspepsie, constipation*, douleur abdominale *, vomissements *, flatulences	méléna, pathologie des dents, œsophagite, glossite, hémorroïdes, hypersécrétion salivaire, dysphagie, éructations, pathologie de la langue	ulcérations buccales, pancréatite *§, rectorragie, ulcérations de la langue, stomatite	Colite microscopique *
Affections hépatobiliaires				anomalies de la fonction hépatique, effets hépatiques sévères (notamment hépatite, ictère et insuffisance hépatique)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		hyperhidrose, éruption cutanée *	œdème périorbital*, urticaire*, alopécie*, prurit*, purpura*, dermatite, sécheresse de la peau, œdème	rares notifications de réactions indésirables cutanées graves : par ex. syndrome de Stevens-Johnson* et syndrome de	

			du visage, sueurs froides	Lyell*§, réaction cutanée*§, photosensibilité §, angiooedème, texture pileuse anormale, odeur cutanée anormale, dermatite bulleuse, éruption folliculaire	
Affections musculosquelettiques et systémiques		douleur dorsale, arthralgie*, myalgie	arthrose, contractions musculaires, crampes musculaires*, faiblesse musculaire	rhabdomyolyse*§, pathologie osseuse	trismus*, trouble de type «déficit multiple en acyl-coenzyme A déshydrogénase (DMAD)»*
Affections du rein et des voies urinaires			pollakiurie, trouble de la miction, rétention urinaire, incontinence urinaire*, polyurie, nycturie	retard de la miction *, oligurie	
Affections des organes de reproduction et du sein	échec de l'éjaculation	irrégularités menstruelles *, trouble de l'érection	dysfonctionnement sexuel (voir rubrique 4.4), ménorragie, hémorragie vaginale, dysfonctionnement sexuel féminin (voir rubrique 4.4)	galactorrhée*, vulvo-vaginite atrophique, écoulement génital, balanoposthite *§, gynécomastie*, priapisme*	hémorragie du post-partum*†
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue*	malaise*, douleur thoracique*, asthénie*, pyrexie*	Œdème périphérique*, frissons, trouble de la marche*, soif	hernie, diminution de la tolérance au médicament	
Investigations		augmentation du poids*	augmentation de l'alanine aminotransférase *, augmentation de l'aspartate	augmentation du cholestérol sanguin*, anomalies des paramètres biologiques, anomalies du sperme,	

			aminotransférase *, diminution du poids*	altération de la fonction plaquettaire *§	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		blessure			
Actes médicaux et chirurgicaux				procédure de vasodilation	
* EI identifié au cours de la période post-commercialisation § Fréquence d'EI représentée par la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % estimée à l'aide de la ≪ Règle de 3 ≫. † Cet événement a été rapporté pour la classe thérapeutique des ISRS et IRSNA (voir rubriques 4.4 et 4.6).					

Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement par sertraline
L'arrêt du traitement par sertraline (particulièrement en cas d'arrêt brutal) induit fréquemment des symptômes de sevrage. Des étourdissements, des troubles sensoriels (incluant des paresthésies), des troubles du sommeil (incluant une insomnie et des rêves intenses), une agitation ou une anxiété, des nausées et/ou des vomissements, des tremblements et des céphalées sont les effets les plus fréquemment rapportés. Ces symptômes sont généralement légers à modérés et spontanément résolutifs, mais chez certains patients, ils peuvent s'avérer sévères et/ou prolongés. Lorsque le traitement par sertraline n'est plus nécessaire, il est donc conseillé de l'arrêter en réduisant progressivement la dose (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Patients âgés
Les ISRS ou les IRSN, y compris la sertraline, ont été associés à des cas d'hyponatrémie cliniquement significative chez des patients âgés, qui peuvent présenter un risque plus élevé de développer cet effet indésirable (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique
Sur plus de 600 patients pédiatriques traités par sertraline, le profil général d'effets indésirables était généralement similaire à celui observé au cours des études réalisées chez les adultes. Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours d'études contrôlées (n=281 patients traités par sertraline):

Très fréquent (≥ 1/10) : Céphalées (22 %), insomnie (21 %), diarrhée (11 %) et nausées (15 %)

Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) : Douleur thoracique, manie, pyrexie, vomissements, anorexie, instabilité émotionnelle, agressivité, agitation, nervosité, troubles de l'attention, étourdissements, hyperkinésie, migraine, somnolence, tremblements, troubles visuels, sécheresse buccale, dyspepsie, cauchemars, fatigue, incontinence urinaire, éruption cutanée, acné, épistaxis, flatulence.

Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) : allongement de l'intervalle QT à l'ECG (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1), tentative de suicide, convulsions, syndrome extrapyramidal, paresthésies, dépression, hallucinations, purpura, hyperventilation, anémie, anomalies de la fonction hépatique, augmentation des taux d'alanine aminotransférase, cystite, herpès simplex, otite externe, otalgie, douleur oculaire,

mydriase, malaise, hématurie, éruption cutanée pustuleuse, rhinite, lésions, perte de poids, contractions musculaires, rêves anormaux, apathie, albuminurie, pollakiurie, polyurie, douleur thoracique, troubles menstruels, alopécie, dermatite, affection cutanée, odeur anormale de la peau, urticaire, bruxisme, rougeur.

Fréquence indéterminée : énurésie

Effets de classe
Des études épidémiologiques, principalement réalisées chez des patients de 50 ans et plus, révèlent un risque accru de fractures osseuses chez les patients traités par ISRS et ATC. Le mécanisme induisant ce risque est inconnu.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be - Division Vigilance - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Toxicité
La sertraline présente une marge de sécurité dépendante de la population de patients et/ou des médicaments concomitants. Des décès ont été rapportés en relation avec des surdosages de sertraline, seule ou en association avec d'autres médicaments et/ou de l'alcool. Par conséquent, tout surdosage exige un traitement médical agressif.

Symptômes
Les symptômes d'un surdosage incluent des effets indésirables associés à la sérotonine tels qu'une somnolence, des troubles gastro-intestinaux (par ex. des nausées et des vomissements), une tachycardie, des tremblements, une agitation et des étourdissements. Un coma a été moins fréquemment rapporté.

Un allongement de l'intervalle QTc/des Torsades de pointes (TdP) ont été rapportés suite à un surdosage de sertraline ; par conséquent, un contrôle par ECG est recommandé dans tous les cas d'ingestion de surdosages de sertraline (voir rubriques 4.5, 4.5 et 5.1).

Prise en charge
Il n'existe aucun antidote spécifique à la sertraline. Il est recommandé d'établir et de maintenir la perméabilité des voies respiratoires et, si nécessaire, d'assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. Le charbon activé, qui peut s'utiliser avec un purgatif, peut s'avérer aussi efficace ou plus efficace qu'un lavage gastrique et son utilisation doit être envisagée dans le cadre du traitement d'un surdosage. L'induction de vomissements est déconseillée. Il est aussi recommandé de surveiller la fonction cardiaque (par ex. ECG) et les autres signes vitaux, en association avec la prise des mesures générales symptomatiques et de soutien. En raison du volume de distribution important de la sertraline, il est peu probable que la diurèse forcée, la dialyse, l'hémoperfusion et l'exsanguino-transfusion soient bénéfiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), Code ATC : N06 AB06.

Mécanisme d'action
La sertraline est un inhibiteur puissant et spécifique de la capture neuronale de la sérotonine (5-HT) in vitro, ce qui donne lieu à la potentialisation des effets de la 5-HT chez les animaux. Elle n'a que de très faibles effets sur la recapture neuronale de la noradrénaline et de la dopamine. Aux doses utilisées en clinique, la sertraline bloque la capture de la sérotonine dans les plaquettes sanguines chez l'être humain. Chez l'animal, elle est dépourvue de toute activité stimulante, sédative ou anticholinergique et n'induit aucune toxicité cardiaque. Au cours d'études contrôlées réalisées chez des volontaires sains, la sertraline n'a induit aucune sédation et n'a pas interféré avec les performances psychomotrices. En accord avec son inhibition sélective de la capture de la 5-HT, la sertraline n'augmente pas l'activité catécholaminergique. La sertraline ne présente aucune affinité pour les récepteurs muscariniques (cholinergiques), sérotoninergiques, dopaminergiques, adrénergiques, histaminergiques, GABAergiques ou benzodiazépiniques. Chez l'animal, l'administration chronique de sertraline a été associée à une régulation négative des récepteurs cérébraux de la noradrénaline, comme on l'a observé avec d'autres antidépresseurs et médicaments anti-obsessionnels cliniquement efficaces.

La sertraline n'a démontré aucun potentiel d'utilisation abusive. Au cours d'une étude randomisée, contrôlée par placebo et réalisée en double aveugle pour comparer le risque d'abus de la sertraline, de l'alprazolam et de la d-amphétamine chez l'être humain, la sertraline n'a induit aucun effet subjectif positif indiquant un risque d'abus potentiel. Au contraire, les sujets ayant reçu de l'alprazolam ou de la d-amphétamine ont présenté des scores significativement supérieurs par rapport au placebo pour les mesures de dépendance médicamenteuse, d'euphorie et de risque d'abus. La sertraline n'a induit aucune stimulation ni l'anxiété associées à la d-amphétamine ni la sédation et l'altération psychomotrice associées à l'alprazolam. La sertraline n'exerce aucun effet de renforcement positif chez les singes rhésus entraînés à s'auto-administrer de la cocaïne, et elle ne se substitue comme stimulus discriminatif pour la d-amphétamine ou le pentobarbital chez le singe rhésus.

Efficacité et sécurité clinique

Trouble dépressif majeur
Une étude a été réalisée chez des patients dépressifs ambulatoires ayant répondu au traitement à la fin d'une phase initiale de traitement de 8 semaines réalisée en ouvert avec une dose de sertraline de 50 à 200 mg/jour. Ces patients (n=295) ont été randomisés pour poursuivre le traitement pendant 44 semaines en double aveugle avec une dose de 50 à 200 mg/jour de sertraline ou le placebo. Un taux de rechute significativement inférieur du point de vue statistique a été observé chez les patients prenant de la sertraline par rapport à ceux sous placebo. La dose moyenne chez les patients ayant terminé l'étude était de 70 mg/jour. Le % de patients répondant au traitement (définis comme étant les patients n'ayant présenté aucune rechute) pour les groupes sertraline et placebo étaient de respectivement 83,4 % et 60,8 %.

Etat de stress post-traumatique (ESPT)
Les données combinées issues des 3 études traitant de l'ESPT au sein de la population générale ont révélé un taux de réponse plus faible chez l'homme que chez la femme. Au cours des deux essais positifs réalisés au sein de la population générale, les taux de réponse à la sertraline et au placebo étaient similaires chez l'homme et la femme (femmes : 57,2 % contre 34,5 % ; hommes : 53,9 % contre 38,2 %). Le nombre de patients de sexe masculin et féminin inclus dans la totalité des essais réalisés

au sein de la population générale était de respectivement 184 et 430. Les résultats obtenus chez les femmes sont donc plus fiables. De plus, les hommes présentaient d'autres variables initiales (abus plus important de substances, durée plus longue, source du traumatisme, etc.) qui sont liées à une réduction de l'effet.

Electrophysiologie cardiaque

Dans le cadre d'une étude spécifique et approfondie du QTc, menée à l'état d'équilibre à des expositions suprathérapeutiques chez des volontaires sains (traités avec 400 mg/jour, soit deux fois la dose quotidienne recommandée maximale), la limite supérieure de l'IC 90% bilatéral pour la différence moyenne, suivant la méthode des moindres carrés et moyennée dans le temps, du QTcF entre sertraline et placebo (11,666 msec) était plus grande que le seuil prédéfini de 10 msec au point temporel de 4 heures après la dose. L'analyse des réactions aux expositions a montré un lien légèrement positif entre le QTcF et les concentrations plasmatiques de sertraline [0,036 msec/(ng/ml); p<0,0001]. Sur base du modèle exposition-réponse, le seuil pour une prolongation cliniquement significative du QTcF (c'est-à-dire pour l'IC 90% destiné à dépasser 10 msec) est au moins 2,6 fois plus grand que le Cmax moyen (86 ng/ml) après la dose recommandée maximale de sertraline (200 mg/jour) (voir rubriques 4.4, 4.5, 4.8 et 4.9).

TOC chez les patients pédiatriques

La sécurité et l'efficacité de la sertraline (50 à 200 mg/jour) ont été évaluées au cours du traitement ambulatoire d'enfants (âgés de 6 à 12 ans) et d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) non déprimés et atteints d'un trouble obsessionnel compulsif (TOC). Après une semaine d'induction sous placebo en simple aveugle, les patients ont été randomisés pour recevoir la sertraline ou le placebo, pendant douze semaines de traitement à dose flexible.
Les enfants (âgés de 6 à 12 ans) ont débuté le traitement à une dose de 25 mg. Les patients du groupe sertraline ont présenté une amélioration significativement supérieure à celle des patients du groupe placebo sur l'échelle CY-BOCS (Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale) (p=0,005), l'échelle Global Obsessive Compulsive du NIMH (p=0,019) et les échelles CGI d'Amélioration (p=0,002). De plus, une tendance à une amélioration plus importante a également été observée dans le groupe sertraline par rapport au groupe placebo sur l'échelle CGI de Sévérité (p=0,089). Sur l'échelle CY-BOCS, le score initial et la variation des scores par rapport à la valeur initiale étaient de respectivement 22,25 ± 6,15 et -3,4 ± 0,82 dans le groupe placebo, tandis que ces valeurs étaient de respectivement 23,36 ± 4,56 et -6,8 ± 0,87 dans le groupe sertraline. Au cours d'une analyse post-hoc, le pourcentage de répondeurs, définis comme étant les patients présentant une réduction d'au moins 25 % du score CY-BOCS (le critère primaire d'efficacité) entre la valeur initiale et la valeur finale, était de 53 % dans le groupe sertraline contre 37 % dans le groupe placebo (p=0,03).

Il n'y a pas d'études cliniques à long terme évaluant l'efficacité pour cette population pédiatrique.

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible pour les enfants de moins de 6 ans.

Étude de sécurité d'emploi post-commercialisation SPRITES

Une étude observationnelle post-approbation portant sur 941 patients âgés de 6 à 16 ans a été menée pour évaluer la sécurité d'emploi à long terme d'un traitement par la sertraline (avec et sans psychothérapie) par rapport à une psychothérapie pour la maturation cognitive, émotionnelle, physique et pubertaire pendant une période allant jusqu'à 3 ans. Cette étude a été menée dans des contextes de pratique clinique chez des enfants et des adolescents présentant des diagnostics primaires de troubles obsessionnels compulsifs, de dépression ou d'autres troubles anxieux et a évalué la cognition [évaluée par le test de Trails B et l'indice de métacognition de l'Inventaire d'Evaluation Comportementale des Fonctions Exécutives (BRIEF)], la régulation comportementale/émotionnelle (évaluée par l'indice de régulation comportementale du BRIEF) et la maturation physique/pubertaire (évaluée par la taille/le

poids/l'indice de masse corporelle (IMC) standardisés et le stade de Tanner)]. La sertraline est approuvée dans la population pédiatrique uniquement pour les patients âgés de 6 ans et plus souffrant de TOC (voir rubrique 4.1).
La standardisation de chaque mesure de résultat primaire basée sur les normes de sexe et d'âge a montré que les résultats globaux étaient conformes au développement normal. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour les mesures des résultats primaires, à l'exception du poids. Un résultat statistiquement significatif pour le poids standardisé a été observé dans les analyses comparatives ; cependant, l'ampleur du changement de poids était faible [changement moyen (écarttype) dans les scores z standardisés < 0,5 écart-type]. Il y avait une relation dose-réponse dans la prise de poids.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Chez l'être humain, après l'administration d'une dose orale unique de 50 à 200 mg de sertraline pendant 14 jours, les concentrations plasmatiques maximales étaient atteintes dans les 4,5 à 8,4 heures suivant l'administration quotidienne du médicament. La prise d'aliments ne modifie pas significativement la biodisponibilité des comprimés de sertraline.

Distribution
Environ 98 % du médicament circulant se lie aux protéines plasmatiques.

Biotransformation
La sertraline subit un important métabolisme de premier passage hépatique.
Sur base de données cliniques et de données in vitro, il est possible de conclure que le métabolisme de la sertraline emprunte de multiples voies, incluant celles du CYP3A4, du CYP2C19 (voir rubrique 4.5) et du CYP2B6. *In vitro*, la sertraline et son principal métabolite, la déméthylsertraline, sont également des substrats de la glycoprotéine P.

Élimination
La demi-vie moyenne de la sertraline est d'environ 26 heures (intervalle : 22 à 36 heures).
Conformément à la demi-vie d'élimination terminale, il existe une accumulation environ deux fois plus élevée jusqu'aux concentrations à l'état d'équilibre, qui sont atteintes après une semaine d'administration uni-quotidienne. La demi-vie de la N-déméthyl-sertraline varie entre 62 et 104 heures.
La sertraline et la N-déméthyl-sertraline sont toutes les deux largement métabolisées chez l'être humain et les métabolites obtenus sont excrétés dans les selles et dans l'urine en quantités équivalentes. Seule une faible quantité (< 0,2 %) de sertraline sous forme inchangée est excrétée dans l'urine.

Linéarité/non-linéarité
La sertraline présente des propriétés pharmacocinétiques dose-dépendantes entre 50 et 200 mg.

Pharmacocinétique dans des groupes de patients spécifiques

Patients pédiatriques atteints de TOC
La pharmacocinétique de la sertraline a été étudiée chez 29 patients pédiatriques âgés de 6 à 12 ans et chez 32 adolescents âgés de 13 à 17 ans. Les patients ont reçu des doses croissantes atteignant une dose quotidienne de 200 mg sur une période de 32 jours, soit en utilisant un schéma de dose initiale et de paliers d'augmentation de 25 mg, soit en utilisant un schéma de dose initiale ou de paliers d'augmentation de 50 mg. Les schémas de 25 mg et de 50 mg ont été tolérés de la même manière.
A l'état d'équilibre pour la dose de 200 mg, les taux plasmatiques de sertraline chez les patients âgés de 6 à 12 ans étaient environ 35 % supérieurs à ceux des patients âgés de 13 à 17 ans, et 21 %

supérieurs à ceux du groupe d'adultes de référence. Aucune différence significative n'a été observée entre les garçons et les filles au niveau de la clairance. Il est donc recommandé d'utiliser une faible dose initiale et des paliers d'augmentation de 25 mg chez les enfants, en particulier chez ceux ayant un faible poids corporel. Les adolescents pourraient recevoir les mêmes doses que les adultes.

Adolescents et patients âgés
Chez les adolescents ou les patients âgés, le profil pharmacocinétique de la sertraline n'est pas significativement différent de celui observé chez les adultes âgés de 18 à 65 ans.

Altération de la fonction hépatique
Chez les patients ayant une atteinte hépatique, la demi-vie de la sertraline est prolongée et l'ASC est multipliée par 3 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance rénale
Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère, aucune accumulation significative de sertraline n'a été observée.

Pharmacogénomique
Les taux plasmatiques de sertraline étaient environ 50 % plus élevés chez les métaboliseurs lents du CYP2C19 par comparaison aux métaboliseurs rapides. La signification clinique de cet effet n'est pas connue et chez ces patients, il est nécessaire d'adapter la posologie en fonction de la réponse clinique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de toxicité sur les fonctions de reproduction réalisées chez l'animal n'ont mis en évidence aucune tératogénicité ni aucun effet indésirable sur la fertilité masculine. La toxicité fœtale observée était probablement liée à la toxicité maternelle. La survie postnatale et le poids corporel des petits n'étaient diminués qu'au cours des premiers jours suivant la naissance. Des données ont montré que la mortalité postnatale précoce était due à l'exposition in utero après le jour 15 de gestation. Les retards de développement postnatal observés chez les petits issus de femelles traitées étaient probablement dus aux effets sur les mères et ne sont donc pas significatifs d'un risque chez l'être humain.

Les données recueillies chez les animaux, rongeurs ou non-rongeurs, ne révèlent pas d'effet sur la fertilité.

Etudes sur animaux juveniles
Dans une étude de toxicologie juvénile sur des rats, des doses de 10, 40 ou 80 mg/kg/jour de sertraline ont été administrées par voie orale à des rats mâles et femelles du 21e au 56e jour post-natal, avec une phase de récupération sans traitement jusqu'au 196e jour post-natal. Des retards de maturité sexuelle se sont produits chez des mâles et des femelles à différents niveaux de doses (à 80 mg/kg pour les mâles et à ≥ 10 mg/kg pour les femelles), mais en dépit de cette constatation, aucun effet lié à la sertraline n'a été observé sur aucun des critères de reproduction mâle ou femelle qui ont été évalués.
En outre, du 21e au 56e jour post-natal, une déshydratation, une chromorhinorrhée et une réduction de la prise de poids moyenne ont également été observées. Tous les effets susmentionnés attribués à l'administration de sertraline s'inversaient à l'un ou l'autre moment de la phase de récupération sans traitement de l'étude. La pertinence clinique de ces effets observés chez les rats traités par la sertraline n'a pas été établie.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
Cellulose microcristalline
Hydrogénophosphate de calcium dihydraté
Povidone K-30
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

50mg
Pelliculage
Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 6000
Polysorbate 80
Carmin d'indigo (E132)

100mg
Pelliculage
Dioxyde de titane (E171)
Alcool polyvinylique-part. hydrolysé (E1203)
Macrogol 4000 (E1521)
Talc (E553b)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

50mg :
Plaquettes transparentes et opaques blanches en PVC/PVdC aluminium.
Conditionnements: 7, 10, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 105, 200, 294 et 300 comprimés pelliculés.
Flacons avec bouchon à vis inviolable.
Conditionnements : 100, 250 et 500 comprimés pelliculés.

100mg :
Plaquettes transparentes et opaques blanches en PVC/PVdC aluminium
Conditionnements: 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 105 et 200 comprimés pelliculés.
Flacons avec bouchon à vis inviolable.

Conditionnements: 100 et 500 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Allemagne

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

50mg :

BE292162 (plaquette)
BE508497 (flacon)

100mg :

BE292171 (plaquette)
BE508506 (flacon)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

A. Date de première autorisation : 5/03/2007
B. Date de renouvellement de l'autorisation : 21/05/2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

03/2026