

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sertraline EG 50 mg comprimés pelliculés
Sertraline EG 100 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sertraline EG 50 mg comprimés pelliculés:

Un comprimé pelliculé contient 50 mg de sertraline sous forme de chlorhydrate de sertraline.

Sertraline EG 100 mg comprimés pelliculés:

Un comprimé pelliculé contient 100 mg de sertraline sous forme de chlorhydrate de sertraline.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Sertraline EG 50 mg comprimés pelliculés:

Comprimé pelliculé blanc en forme de gélule, portant sur une face l'indication "50" et une rainure sécable sur l'autre.

Sertraline EG 100 mg comprimés pelliculés:

Comprimé pelliculé blanc en forme de gélule, portant sur une face l'indication "100" et une rainure sécable sur l'autre.

Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La sertraline est indiquée dans le traitement de:

- épisodes dépressifs majeurs. Prévention des récurrences d'épisodes dépressifs majeurs.
- trouble panique, avec ou sans agoraphobie.
- troubles obsessionnels compulsifs (TOC) chez l'adulte ainsi que chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans.
- trouble d'anxiété sociale.
- état de stress post-traumatique (ESPT).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement initial

Dépression et TOC

Le traitement par la sertraline doit être débuté à la dose de 50 mg/jour.

Trouble panique, ESPT et Trouble Anxiété Sociale

Le traitement sera débuté à la dose de 25 mg/jour. Après une semaine, la dose sera augmentée à 50 mg une fois par jour. Ce schéma posologique a montré qu'il réduisait la fréquence des effets indésirables précoces caractéristiques du trouble panique.

Adaptation posologique

Dépression, TOC, trouble panique, Trouble Anxiété Sociale et ESPT

Chez les patients ne répondant pas à une dose de 50 mg, une augmentation de dose est possible. Les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 50 mg à des intervalles d'au moins une semaine, jusqu'à un maximum de 200 mg/jour. Les changements de dose ne doivent pas être effectués plus d'une fois par semaine, compte tenu de la demi-vie d'élimination de la sertraline qui est de 24 heures.

L'effet thérapeutique peut se manifester dans les 7 jours. Cependant, des périodes plus longues sont généralement nécessaires pour obtenir une réponse thérapeutique, en particulier pour les TOCs.

Entretien

La dose administrée au cours d'un traitement à long terme doit correspondre à la dose minimale efficace, les adaptations posologiques étant fonction de la réponse thérapeutique individuelle.

Dépression

Un traitement à plus long terme peut également être approprié pour la prévention des récurrences d'épisodes dépressifs majeurs (EDM). Dans la majorité des cas, la dose recommandée pour la prévention des récurrences d'EDM est identique à celle utilisée pendant l'épisode en cours. Les patients dépressifs doivent être traités sur une période suffisamment longue d'au moins 6 mois pour assurer la disparition des symptômes.

Trouble panique et TOC

Tout traitement continu dans le trouble panique ou les TOC doit être réévalué régulièrement, car la prévention des rechutes n'a pas été démontrée dans ces troubles.

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux (voir rubrique 4.4).

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).

Population pédiatrique

Enfants et adolescents présentant 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. La dose peut être augmentée jusqu'à 50 mg une fois par jour après une semaine.

En cas de réponse insuffisante, une augmentation secondaire de la dose est possible par paliers de 50 mg sur une période de plusieurs semaines si nécessaire. La dose maximale est de 200 mg par jour. Il faut cependant tenir compte du poids généralement plus faible des enfants par rapport à celui des

adultes en cas d'augmentation de dose au-delà de 50 mg. Les modifications de dose ne doivent pas être effectuées à des intervalles de moins d'une semaine.

L'efficacité n'est pas démontrée dans le trouble dépressif majeur de l'enfant.

Aucune donnée n'est disponible chez l'enfant de moins de 6 ans (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale.

La sertraline doit être administrée une fois par jour, le matin ou le soir. Les comprimés pelliculés de sertraline peuvent être administrés pendant ou en dehors des repas.

Symptômes de sevrage observés lors de l'interruption du traitement par la sertraline

Une interruption brutale doit être évitée. Lors de l'arrêt du traitement par la sertraline, la dose doit être progressivement réduite sur une période d'au moins une à deux semaines, afin de réduire les risques de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). Si des symptômes intolérables apparaissent après une diminution de la dose ou lors de l'interruption du traitement, une reprise de la dose précédemment prescrite peut être envisagée. Par la suite, le médecin pourra continuer à diminuer la dose, mais de façon plus progressive.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la sertraline ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Un traitement concomitant par inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiqué en raison du risque de syndrome sérotoninergique avec des symptômes tels qu'agitation, tremblement et hyperthermie. Le traitement par sertraline ne doit pas être débuté dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible. Le traitement par sertraline doit être interrompu au moins 7 jours avant le début d'un 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 les traitements avec la sertraline. Le risque de SS ou de SNM avec les ISRS est augmenté en cas d'utilisation simultanée d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris d'autres antidépresseurs sérotoniques, les amphétamines, les triptans), de médicaments qui affectent le métabolisme de la sérotonine (y compris les IMAO, par ex. bleu de méthylène), d'antipsychotiques et d'autres antagonistes dopaminergiques et avec les opioïdes. Les patients doivent être surveillés pour l'apparition de signes et symptômes de SS ou SNM (voir rubrique 4.3).

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

L'expérience clinique est limitée concernant le moment optimal de passage d'un ISRS, d'un antidépresseur ou d'un médicament anti-obsessionnel à la sertraline.

Des précautions et un avis médical prudent sont nécessaires pour décider du moment du changement, en particulier pour les médicaments à action prolongée comme la fluoxétine.

Autres médicaments sérotoninergiques, comme le tryptophane, la fenfluramine et les agonistes de la 5-HT

La co-administration de sertraline et d'autres médicaments favorisant les effets de la neurotransmission sérotoninergique, comme les amphétamines, le tryptophane, la fenfluramine ou les agonistes de la 5-HT, ou encore un médicament de phytothérapie tel que le millepertuis (*Hypericum*

perforatum) doit être effectuée avec précaution, et même évitée dans la mesure du possible, à cause du risque d'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 de l'hypomanie ou de la manie

Des symptômes maniaques ou hypomaniaques ont été rapportés chez une faible proportion de patients traités par des médicaments antidépresseurs et anti-obsessionnels commercialisés, notamment la sertraline.

La sertraline doit donc être utilisée avec prudence chez les patients présentant des antécédents de manie/hypomanie. Une surveillance attentive par le médecin est nécessaire. La prise de sertraline doit être interrompue chez tout patient entrant dans une phase maniaque.

Schizophrénie

Les symptômes psychotiques peuvent être aggravés chez les patients schizophrènes.

Convulsions

Des convulsions peuvent survenir au cours du traitement par sertraline: la sertraline ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une épilepsie instable et les patients présentant une épilepsie bien contrôlée doivent être attentivement surveillés. La prise de sertraline doit être interrompue chez tout patient développant des convulsions.

Suicide / pensées suicidaires / tentatives de suicide ou aggravation clinique

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque de suicide peut augmenter en tout début de rétablissement.

Les autres troubles psychiatriques dans lesquels la sertraline est prescrite, peuvent être également associés à un risque accru de comportement suicidaire. En outre, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients présentant des antécédents de comportement de type suicidaire, ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débiter le traitement, présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportement de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite au cours du traitement. Une méta-analyse d'études cliniques contrôlées versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement en début de traitement et lors des changements de dose.

Les patients (et leur entourage) doivent être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement, et, si ces symptômes survenaient, de prendre immédiatement un avis médical.

Dysfonction sexuelle

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)/inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ou norépinéphrine) (IRSN) 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 des ISRS/IRSN ont été rapportés.

Population pédiatrique

La sertraline est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans, à l'exception des patients présentant des troubles obsessionnels compulsifs âgés de 6 à 17 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition 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 exercer une surveillance des patients pédiatriques poursuivant un traitement à long terme pour détecter toute anomalie de croissance et de développement.

Saignements anormaux / hémorragies

Des saignements anormaux ont été rapportés avec les ISRS, y compris des saignements cutanés (ecchymoses et purpura) ainsi que d'autres événements hémorragiques tels qu'hémorragie gastro-intestinale 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, 4.8). La prudence est de mise chez les patients traités par ISRS, en particulier en cas d'utilisation concomitante de médicaments connus pour affecter la fonction plaquettaire (par exemple, anticoagulants, antipsychotiques atypiques et phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, acide acétylsalicylique et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)), ainsi que chez les patients présentant des antécédents de troubles hémorragiques (voir rubrique 4.5).

Hyponatrémie

Une hyponatrémie peut survenir à la suite d'un traitement par ISRS ou IRSN, notamment la sertraline. Dans de nombreux cas, l'hyponatrémie semble résulter d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). Une diminution des concentrations sériques de sodium à moins de 110 mmol/l a été rapportée dans certains cas.

Les sujets âgés peuvent présenter un risque supérieur d'hyponatrémie avec les ISRS et IRSN. De même, les patients traités par des diurétiques ou qui présentent une déplétion volumique d'autre origine présentent un risque aggravé (voir Utilisation chez le sujet âgé). L'interruption de la sertraline doit être envisagée chez les patients présentant une hyponatrémie symptomatique, et les mesures médicales appropriées doivent être mises en oeuvre. Les signes et les symptômes d'hyponatrémie comprennent céphalées, difficultés de concentration, troubles de mémoire, confusion, faiblesse et instabilité pouvant conduire à des chutes. Les signes et les symptômes associés aux cas plus sévères et/ou aigus incluaient hallucinations, syncope, convulsions, coma, arrêt respiratoire et décès.

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

Des symptômes de sevrage sont fréquemment observés à l'interruption du traitement, en particulier si l'arrêt est brutal (voir rubrique 4.8). Au cours des études cliniques, chez les patients traités par la

sertraline, l'incidence des réactions de sevrage rapportées a été de 23 % chez les patients interrompant la sertraline par rapport à 12 % chez ceux ayant poursuivi le traitement par la sertraline.

Le risque de symptômes de sevrage peut dépendre de plusieurs facteurs, notamment de la durée du traitement et de la posologie, ainsi que du taux de réduction posologique. Les réactions les plus fréquemment rapportées sont les suivantes: sensations vertigineuses, troubles sensoriels (y compris paresthésies), troubles du sommeil (y compris insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements et céphalées. D'une manière générale, ces symptômes sont de nature légère à modérée; cependant, chez certains patients, leur intensité peut être sévère. Ils se produisent généralement au cours des tout premiers jours suivant l'interruption du traitement, mais ont été rapportés très rarement chez des patients ayant oublié une dose par inadvertance. D'une manière générale, ces symptômes sont spontanément résolutifs et disparaissent le plus souvent en deux semaines, mais peuvent être plus prolongés chez certains patients (2 ou 3 mois voire plus). Il est par conséquent recommandé de diminuer progressivement la posologie de la sertraline lors de l'interruption du traitement sur une période de plusieurs semaines ou mois, en fonction des besoins du patient (voir rubrique 4.2).

Akathisie / agitation psychomotrice

L'utilisation de la sertraline a été associée à la survenue d'une akathisie, caractérisée par une agitation ressentie comme gênante ou pénible pour le sujet, et le besoin de bouger souvent, accompagné d'une incapacité à rester assis ou debout tranquillement. Ces symptômes apparaissent le plus souvent au cours des premières semaines de traitement. Chez les patients présentant ces manifestations, l'augmentation de la posologie peut être préjudiciable.

Insuffisance hépatique

La sertraline est fortement métabolisée par le foie. Une étude pharmacocinétique à doses multiples effectuée chez des sujets présentant une cirrhose légère et stable a démontré un allongement de la demi-vie d'élimination et une augmentation d'un facteur 3 de l'ASC et de la C_{max} par rapport aux sujets normaux. Aucune différence significative n'a été observée dans la liaison aux protéines plasmatiques entre les deux groupes. L'utilisation de la sertraline chez les patients présentant une maladie hépatique doit être effectuée avec précaution. Si la sertraline est administrée à des patients souffrant d'insuffisance hépatique, une réduction de la dose ou de la fréquence des administrations doit être envisagée. La sertraline ne doit pas être utilisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

La sertraline est fortement métabolisée et l'excrétion du médicament sous forme inchangée dans l'urine est une voie d'élimination mineure. Au cours d'études effectuées chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine = 30-60 ml/mn) ou une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine = 10-29 ml/mn), les paramètres pharmacocinétiques après des doses multiples (ASC₀₋₂₄ ou C_{max}) n'ont pas été significativement différents par rapport aux contrôles. La posologie de la sertraline ne nécessite pas d'adaptation en fonction du degré d'insuffisance rénale.

Utilisation chez le sujet âgé

Plus de 700 patients âgés (de plus de 65 ans) ont participé aux études cliniques. Le schéma de survenue et l'incidence des effets indésirables chez les sujets âgés ont été similaires à ceux des patients plus jeunes.

Les ISRS ou les IRSN, y compris la sertraline, ont cependant été associés à des cas d'hyponatrémie cliniquement significative chez les sujets âgés, qui peuvent présenter un risque majoré de présenter cet effet indésirable (voir Hyponatrémie dans la rubrique 4.4).

Diabète

Chez les patients diabétiques, le traitement par un ISRS peut altérer le contrôle de la glycémie. La dose d'insuline et/ou d'hypoglycémiant oral pourra devoir être adaptée.

Electroconvulsivotherapie

Il n'existe aucune étude clinique établissant les risques et les bénéfices de l'utilisation combinée de l'ECT et de la sertraline.

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. Pour cette raison, la sertraline doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant un glaucome à angle fermé ou présentant des antécédents d'un glaucome.

Excipients

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

Contre-indications

Inhibiteurs de la monoamine oxydase

IMAO irréversibles (par ex. sélégiline)

La sertraline ne doit pas être utilisée en association avec les IMAO irréversibles, comme la sélégiline. Le traitement par la sertraline ne doit pas être débuté dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par un IMAO irréversible. Le traitement par la sertraline doit être interrompu au moins 7 jours avant le début d'un traitement par un IMAO irréversible (voir rubrique 4.3).

Inhibiteur réversible sélectif de la MAO (moclobémide)

En raison du risque de syndrome sérotoninergique, une association de la sertraline avec un IMAO réversible et sélectif comme le moclobémide ne peut pas être donnée. Après traitement par un inhibiteur réversible de la MAO, la durée de sevrage avant l'instauration du traitement par la sertraline peut être inférieure à 14 jours. Il est recommandé d'interrompre le traitement par la sertraline au moins 7 jours avant d'instaurer un traitement par un IMAO réversible (voir rubrique 4.3).

IMAO réversible non sélectif (linézolide)

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

Des réactions indésirables graves ont été rapportées chez les patients ayant récemment interrompu un traitement par un IMAO (par ex. bleu de méthylène) et initié un traitement par la sertraline ou ayant récemment stoppé un traitement par la sertraline avant initiation d'un traitement par un IMAO. Ces réactions ont inclus: des tremblements, myoclonies, diaphorèse, nausées, vomissements, bouffées vasomotrices, étourdissements et hyperthermie, avec caractéristiques similaires à un syndrome malin des neuroleptiques, crises convulsives et décès.

Pimozide

Une augmentation des concentrations de pimozide d'environ 35% a été mise en évidence au cours d'une étude portant sur l'administration d'une dose unique et faible de pimozide (2 mg). Cette augmentation n'a pas été associée à des changements de l'ECG. Le mécanisme de cette interaction reste inconnu, mais, compte tenu de l'index thérapeutique étroit du pimozide, l'administration concomitante de sertraline et de pimozide est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Administration concomitante de sertraline déconseillée

Dépresseurs du système nerveux central et alcool

L'administration concomitante de sertraline 200 mg une fois par jour ne potentialise 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. fentanyl (utilisé en anesthésie générale ou dans le traitement de la douleur chronique)], et les autres médicaments sérotoninergiques (y compris les 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

Dans une étude contrôlée par placebo conduite chez des volontaires normaux, l'administration concomitante de sertraline et de lithium n'a pas altéré de manière significative les propriétés pharmacocinétiques du lithium, mais a entraîné une augmentation des tremblements par rapport au placebo indiquant une interaction pharmacodynamique possible. En cas d'administration concomitante de sertraline et de lithium, les patients doivent être étroitement surveillés.

Phénytoïne

Une étude contrôlée par placebo effectuée chez des volontaires sains suggère que l'administration chronique de sertraline 200 mg par jour n'entraîne pas d'inhibition cliniquement importante du métabolisme de la phénytoïne. Néanmoins, étant donné que certains cas d'exposition élevée à la phénytoïne ont été rapportés chez des patients traités par sertraline, il est recommandé que les concentrations plasmatiques de phénytoïne soient surveillées au début du traitement par la sertraline et d'adapter la dose de phénytoïne de manière appropriée. En outre, l'administration concomitante de phénytoïne, un indicateur du CYP3A4 connu, peut entraîner une réduction 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

Quelques rares notifications après commercialisation ont décrit des patients présentant une faiblesse, une hyperréflexie, une incoordination, une confusion, une anxiété et une agitation après l'utilisation de sertraline et de sumatriptan. Des symptômes de syndrome sérotoninergique peuvent aussi apparaître avec d'autres produits de la même classe (triptans). Si un traitement concomitant par la sertraline et les triptans est cliniquement justifié, une surveillance appropriée du patient est recommandée (voir rubrique 4.4).

Warfarine

L'administration concomitante de sertraline 200 mg une fois par jour avec la warfarine a entraîné une augmentation faible, mais statistiquement significative du temps de Quick, pouvant, dans de rares cas, entraîner un déséquilibre de la valeur de l'INR. Par conséquent, le temps de Quick doit être étroitement contrôlé au début ou à l'arrêt d'un traitement par la sertraline.

Autres interactions médicamenteuses, digoxine, aténolol, cimétidine

L'administration concomitante de sertraline et de cimétidine a provoqué une diminution marquée de la clairance de la sertraline. La signification clinique de ces modifications n'a pas été établie. La sertraline n'exerce aucun effet sur les propriétés bloquantes bêta-adrénergiques de l'aténolol. Aucune interaction n'a été observée entre la sertraline 200 mg une fois par jour et la digoxine.

Médicaments affectant la fonction plaquettaire

Le risque de saignement peut être augmenté lorsque des médicaments agissant sur la fonction plaquettaire (par exemple, AINS, acide acétylsalicylique et ticlopidine) ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque hémorragique sont administrés de manière concomitante avec des ISRS, notamment la sertraline (voir rubrique 4.4).

Bloqueurs neuromusculaires

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

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450

La sertraline peut avoir des effets faibles-modérés d'inhibition du CYP 2D6. L'administration chronique de sertraline 50 mg une fois par jour a entraîné une augmentation modérée (en moyenne de 23 % à 37 %) des concentrations plasmatiques de désipramine à l'état d'équilibre (un marqueur d'activité de l'isoenzyme CYP 2D6). Des interactions cliniques significatives peuvent survenir avec d'autres substrats du CYP 2D6 présentant une marge thérapeutique étroite comme les anti-arythmiques de classe 1C tels que la propafénone et la flécaïnide, les antidépresseurs tricycliques et les antipsychotiques typiques, en particulier avec les doses les plus élevées de sertraline.

La sertraline n'a pas d'effet inhibiteur sur les CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 et CYP 1A2 à un niveau cliniquement significatif. Ceci a été confirmé par des études d'interaction *in vivo* avec des substrats du CYP3A4 (cortisol endogène, carbamazépine, terfénadine, alprazolam), avec le diazépam - substrat du CYP2C19 - et avec le tolbutamide, le glibenclamide et la phénytoïne - substrats du CYP2C9. Des études *in vitro* ont indiqué que la sertraline n'avait que peu ou pas de pouvoir inhibiteur sur l'isoenzyme 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).

Sur base de l'étude sur l'interaction avec du jus de pamplemousse, il ne peut pas être exclu que l'administration concomitante de sertraline et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, p. ex. les inhibiteurs de la protéase, le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole, la clarithromycine, la télithromycine et le néfazodone, entraîne une augmentation encore plus élevée de l'exposition à la sertraline. Ceci concerne également les inhibiteurs modérés du CYP3A4, p. ex. l'aprépitant, l'érythromycine, le fluconazole, le vérapamil et le diltiazem. La prise d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée pendant le traitement par 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, tels que l'oméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole, le rabéprazole, la fluoxétine et la fluvoxamine ne peut pas être exclue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude bien contrôlée n'a été effectuée chez la femme enceinte. Cependant, les nombreuses données disponibles n'ont pas démontré d'induction de malformations congénitales par la sertraline. Les études animales ont mis en évidence des effets sur la reproduction, probablement dus à la toxicité maternelle liée à l'action pharmacodynamique du produit et/ou à l'effet pharmacodynamique direct du produit sur le fœtus (voir rubrique 5.3).

Lors de l'utilisation de la sertraline pendant la grossesse, la survenue de symptômes, compatibles avec des réactions de sevrage, a été rapportée chez certains nouveau-nés dont les mères avaient été traitées par sertraline. Ce phénomène a également été observé avec d'autres antidépresseurs de type ISRS. L'utilisation de la sertraline n'est pas recommandée pendant la grossesse, sauf si le bénéfice attendu du traitement pour la mère l'emporte sur le risque potentiel.

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).

Les nouveau-nés doivent être surveillés en cas d'utilisation de sertraline par la mère à un stade ultérieur de la grossesse, en particulier le troisième trimestre. Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né en cas d'utilisation maternelle de sertraline au cours des stades ultérieurs de la grossesse : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, instabilité thermique, troubles de l'alimentation, vomissement, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, nervosité, irritabilité, léthargie, pleurs constants, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes pourraient être dus aux effets sérotoninergiques ou aux symptômes de sevrage. Dans la majorité des cas, les complications débutent immédiatement ou peu de temps (<24 heures) après l'accouchement.

Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation d'ISRS en cas de grossesse, particulièrement durant la phase finale de la grossesse, peut augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né (HPPN). Le risque observé concernait environ 5 cas sur 1.000 grossesses. Parmi la population générale, 1 ou 2 cas de HPPN sur 1.000 grossesses surviennent.

Allaitement

Les données de la littérature concernant les concentrations de sertraline dans le lait maternel montrent que de faibles quantités de sertraline et de son métabolite, la N-desméthylsertraline, sont excrétés dans le lait maternel. Les nourrissons ont généralement présenté des taux sériques négligeables ou indétectables, à l'exception d'un nourrisson dont les taux sériques étaient égaux à environ 50 % du taux maternel (mais sans effet notable sur la santé de ce nourrisson). A ce jour, aucun effet indésirable sur la santé des nourrissons allaités par des mères utilisant la sertraline n'a été rapporté, mais un risque ne peut être exclu. L'utilisation chez la mère allaitante est déconseillée sauf, si selon l'avis du médecin, les bénéfices l'emportent sur les risques.

Fertilité

Les données animales n'ont pas montré d'effets de la sertraline sur les paramètres de fertilité (voir rubrique 5.3). Des cas rapportés chez l'homme utilisant certains ISRS ont mis en évidence que l'effet sur la qualité du sperme est réversible. Jusqu'à présent, aucun impact sur la fertilité humaine n'a été observé.

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

Les études de pharmacologie clinique ont montré que la sertraline n'avait aucun effet sur les performances psychomotrices. Cependant, dans la mesure où les médicaments psychotropes sont susceptibles d'altérer les capacités mentales ou physiques nécessaires à la réalisation de tâches potentiellement dangereuses, notamment la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, le patient doit être averti en conséquence.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les nausées constituent l'effet indésirable le plus fréquent. Dans le traitement du trouble anxieux sociale, des dysfonctionnements sexuels (échec à l'éjaculation) chez l'homme sont survenus chez 14 % des sujets sous sertraline contre 0 % des patients recevant le placebo. Ces effets indésirables sont dépendants de la dose et souvent de nature transitoire lorsque le traitement se poursuit.

Le profil des effets indésirables fréquemment observé au cours des études en double aveugle contrôlées par placebo, effectuées chez les patients atteints de TOC, de trouble panique, d'ESPT et de du trouble anxieux sociale a été similaire à celui observé au cours des études cliniques menées chez les patients atteints de dépression.

Tableau des effets indésirables

Le *Tableau 1* présente les effets indésirables observés au cours de l'expérience postcommercialisation (fréquence non déterminée) et des études cliniques contrôlées par placebo (portent sur un total de 2542 patients sous sertraline et de 2145 patients sous placebo) portant sur la dépression, le TOC, le trouble panique, l'ESPT et le trouble anxieux sociale.

L'intensité et la fréquence de certains des effets indésirables figurant dans le Tableau 1 peuvent diminuer avec la poursuite du traitement, et ne conduisent généralement pas à l'interruption du traitement.

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 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100)	Rare (≥1/10.000 à <1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<i>Infections et infestations</i>		infection du tractus respiratoire supérieur, pharyngite, rhinite	gastro-entérite, otite moyenne	diverticulite [§]	
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)</i>			néoplasme		

<p align="center">Tableau 1: Effets indésirables</p> <p align="center">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.</p>					
Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 à < 1/100)	Rare (≥1/10.000 à < 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>				lymphadénopathie, thrombocytopénie*§, leucopénie*§	
<i>Affections du système immunitaire</i>			Hypersensibilité*, allergie saisonnière*	Reaction anaphylactoïde*	
<i>Affections endocriniennes</i>			hypothyroïdie*	Hyperprolactinémie*§, sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique*§	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>		appétit diminue, appétit augmente*		hypercholestérolémie, diabète*, hypoglycémie*, hyperglycémie*§, hyponatrémie*§	
<i>Affections psychiatriques</i>	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	
<i>Affections du système nerveux</i>	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),	amnésie, hypoesthésie*, contractions musculaires involontaires*, syncope*, hyperkinésie*, migraine*, convulsions*, vertiges orthostatiques, coordination anormale,	coma*, akathisie (voir rubrique 4.4), dyskinésie, hyperesthésie, spasme cérébrovasculaire (y compris syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible et syndrome de Call-Fleming)*§, agitation psychomotrice*§	

<p align="center">Tableau 1: Effets indésirables</p> <p align="center">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.</p>					
Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 à < 1/100)	Rare (≥1/10.000 à < 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
		paresthésies*, hypertonie*, trouble de l'attention, dysgueusie	troubles du langage	(voir rubrique 4.4), troubles sensoriels, choréo-athétose§, ont également été notifiés des signes et des symptômes associés au syndrome sérotoninergique* ou au syndrome neuroleptique malin: dans certains cas associés à 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	

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 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 à < 1/100)	Rare (≥1/10.000 à < 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
				5.1)	
<i>Affections vasculaires</i>		bouffées de chaleur*	saignements anormaux (notamment saignement gastrointestinal)*, hypertension*, bouffées vasomotrices, hématurie*	ischémie périphérique	
<i>Affection respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		bâillement*	dyspnée, épistaxis*, bronchospasme*	hyperventilation, maladie pulmonaire interstitielle*§, pneumonie à éosinophiles*§, laryngospasme, dysphonie, stridor*§, hypoventilation, hoquet	
<i>Affections gastrointestinales</i>	nausées, diarrhée, sécheresse buccale	dyspepsie, constipation*, douleur abdominale*, vomissements*, flatulences	méléna, pathologie des dents, oesophagite, glossite, hémorroïdes, hypersécrétion salivaire, dysphagie, éructations, pathologie de la langue	ulcérations buccales, pancréatite*§, rectorragie, ulcérations de la langue, stomatite	Colite microscopique*
<i>Affections hépatobiliaires</i>				anomalies de la fonction hépatique, effets hépatiques sévères (notamment hépatite, ictère et insuffisance hépatique)	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		hyperhidrose, éruption cutanée*	oedème périorbital*, urticaire*, alopecie*, prurit*, purpura*, dermatite, sécheresse de la	rare notifications de réactions indésirables cutanées graves: par ex. syndrome de Stevens-Johnson* et syndrome de	

<p align="center">Tableau 1: Effets indésirables</p> <p align="center">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.</p>					
Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100)	Rare (≥1/10.000 à <1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
			peau, oedème du visage, sueurs froides	Lyell*§, réaction cutanée*§, photosensibilité§, angio-oedème, texture pileuse anormale, odeur cutanée anormale, dermatite bulleuse, éruption folliculaire	
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques</i>		douleur dorsale, arthralgie*, myalgie	arthrose, contractions musculaires, crampes musculaires*, faiblesse musculaire	rhabdomyolyse*§, pathologie osseuse	trismus*
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>			pollakiurie, trouble de la miction, rétention urinaire, incontinence urinaire*, polyurie, nycturie	retard de la miction*, oligurie	
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	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 *§
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	fatigue*	malaise*, douleur thoracique*, asthénie*, pyrexie*	oedème périphérique*, frissons, trouble de la marche*, soif	hernie, diminution de la tolérance au médicament	
<i>Investigations</i>		augmentation du poids*	augmentation de l'alanine aminotransférase*, augmentation de l'aspartate aminotransférase*, diminution du poids*	augmentation du cholestérol sanguin*, anomalies des paramètres biologiques, anomalies du sperme, altération	

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 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 à < 1/100)	Rare (≥1/10.000 à < 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
				de la fonction plaquettaire*§	
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>		blessure			
<i>Actes médicaux et chirurgicaux</i>				procédure de vasodilatation	
* 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, 4.6).					

Description de certains événements indésirables

Symptômes de sevrage observés lors de l'interruption du traitement par la sertraline

L'interruption de la sertraline (en particulier lorsqu'elle est brutale) entraîne généralement des symptômes de sevrage. Des sensations vertigineuses, des troubles sensoriels (tels que paresthésies), des troubles du sommeil (tels que insomnie et rêves intenses), une agitation ou une anxiété, des nausées et/ou des vomissements, des tremblements et des maux de tête sont parmi les symptômes les plus fréquemment notifiés. Généralement, ces événements sont de sévérité légère à modérée et sont spontanément résolutifs; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Il est par conséquent recommandé, lorsque le traitement par la sertraline n'est plus nécessaire, de procéder à une interruption progressive par une diminution graduelle de la posologie (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Population âgée

Les ISRS et les IRSN, y compris la sertraline, ont été associés à des cas d'hyponatrémie cliniquement significative chez les patients âgés, qui peuvent être exposés à un risque plus important de présenter cet événement indésirable (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Chez plus de 600 patients pédiatriques traités par la sertraline, le profil général des effets indésirables a généralement été similaire à celui observé dans les études chez l'adulte. Les effets indésirables suivants ont été notifiés au cours des études contrôlées (n = 281 patients traités par la sertraline) :
Très fréquent (≥ 1/10) : maux de tête (22 %), insomnie (21 %), diarrhée (11 %) et nausées (15 %).

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

Peu fréquent (≥ 1/1.000 à < 1/100) : allongement de l'intervalle QT sur l'ECG (voir rubriques 4.4, 4.5)

et 5.1), tentative de suicide, convulsions, troubles extrapyramidaux, paresthésies, dépression, hallucinations, purpura, hyperventilation, anémie, trouble de la fonction hépatique, augmentation de l'alanine aminotransférase, cystite, herpès simplex, otite externe, douleurs auriculaires, douleurs oculaires, mydriase, malaise, hématurie, éruption cutanée pustuleuse, rhinite, blessure, diminution du poids, contractions musculaires, rêves anormaux, apathie, albuminurie, pollakiurie, polyurie, douleur thoracique, troubles menstruels, alopecie, dermatite, troubles cutanés, odeur cutanée anormale, urticaire, bruxisme, bouffées vasomotrices.

Fréquence indéterminée s: énurésie.

Effets de classe

Les études épidémiologiques, principalement menées chez des patients de 50 ans et plus, montrent une augmentation du risque de fractures osseuses chez les patients prenant des ISRS et des ATC. Le mécanisme entraînant ce risque n'est pas connu.

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 :

Belgique : 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.

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Toxicité

La sertraline présente une marge de sécurité dépendante de la population de patients et/ou des médicaments concomitants. Des surdosages de sertraline seule jusqu'à des doses de 13,5 g ont été notifiés. Des décès ont été rapportés en relation avec un surdosage de sertraline, seule ou en association avec d'autres médicaments et/ou de l'alcool. Par conséquent, tout surdosage doit être traité par des mesures médicales agressives.

Symptômes

Les symptômes d'un surdosage comprennent les effets indésirables médiés par la sérotonine, notamment somnolence, troubles gastro-intestinaux (par ex. nausées et vomissements), tachycardie, tremblements, agitation et sensations vertigineuses. Des cas de coma ont été observés bien que moins fréquemment.

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 4.4, 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 être utilisé avec un cathartique, peut être autant, voire plus efficace qu'un lavage, et doit être envisagé dans le traitement du surdosage. L'induction de vomissements n'est pas recommandée. La surveillance des paramètres cardiaques (par ex. ECG) et des signes vitaux est aussi recommandée, parallèlement à la mise en place de mesures générales de traitement symptomatique et de soutien. Compte tenu du large volume de distribution de la sertraline, une diurèse forcée, une dialyse, une hémoperfusion ou une exsanguino-transfusion risquent de s'avérer inefficaces.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS)

Code ATC : N06AB06

Mécanisme d'action

La sertraline est un inhibiteur spécifique et puissant de la capture neuronale de la sérotonine (5-HT) *in vitro*, qui entraîne la potentialisation des effets de la 5-HT chez l'animal. Elle exerce des effets très faibles sur la recapture neuronale de la noradrénaline et de la dopamine. Aux doses cliniques, la sertraline bloque la capture de la sérotonine dans les plaquettes humaines. Elle est dénuée d'activité stimulante, sédatrice ou anticholinergique et de cardiotoxicité chez l'animal. Au cours d'études contrôlées chez des volontaires sains, la sertraline n'a entraîné aucune sédation et n'a pas interféré avec les performances psychomotrices.

Compte tenu de son inhibition sélective de la capture de la 5-HT, la sertraline n'augmente pas l'activité catécholaminergique. La sertraline n'a aucune affinité pour les récepteurs muscariniques (cholinergiques), sérotoninergiques, dopaminergiques, adrénnergiques, histaminergiques, du GABA ou des benzodiazépines. L'administration chronique de sertraline chez l'animal a été associée à une régulation négative des récepteurs cérébraux de la noradrénaline, comme cela a été observé avec d'autres médicaments antidépresseurs ou anti-obsessionnels cliniquement efficaces.

La sertraline n'a montré aucun risque d'abus. Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, ayant porté sur le risque d'abus comparatif de la sertraline, de l'alprazolam et de la d-amphétamine chez l'homme, la sertraline n'a entraîné aucun effet subjectif positif indiquant un risque de dépendance. En revanche, les sujets ayant reçu de l'alprazolam ou de la d-amphétamine ont montré des scores significativement supérieurs versus placebo pour les mesures de dépendance aux médicaments, d'euphorie et de risque d'abus. La sertraline n'a entraîné ni la 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 ni à la d-amphétamine ni au pentobarbital chez le singe rhésus.

Efficacité et sécurité cliniques

Episode dépressif majeur

Une étude a été effectuée chez des patients déprimés non hospitalisés ayant montré une réponse thérapeutique au terme d'une phase initiale de traitement en ouvert de huit semaines par sertraline 50 à 200 mg/jour. Ces patients (n = 295) ont été randomisés dans une seconde phase en double aveugle de 44 semaines, soit sous sertraline 50 à 200 mg/jour, soit sous placebo. Un taux de rechute significativement inférieur a été observé chez les patients traités par la sertraline par rapport à ceux recevant le placebo. La posologie moyenne des patients ayant achevé l'étude a été de 70 mg/jour. Le pourcentage de répondeurs (définis comme les patients qui n'avaient pas rechuté) pour les bras sertraline et placebo ont été respectivement de 83,4 % et 60,8 %.

Etat de stress post-traumatique (ESPT)

Les données combinées des 3 études portant sur l'ESPT dans la population générale ont révélé un taux de réponse plus faible chez l'homme que chez la femme. Dans les deux essais positifs concernant la population générale, les taux de répondeurs à la sertraline et au placebo ont été similaires chez l'homme et chez la femme (femmes : 57,2 % contre 34,5 %; hommes: 53,9 % contre 38,2 %). Le nombre de patients hommes et femmes dans les essais poolés concernant la population générale était de 184 et 430, respectivement ; les résultats obtenus chez les femmes sont donc plus robustes. De plus, les hommes présentaient d'autres variables initiales (plus d'abus de substances toxiques, durée plus importante, source du traumatisme, etc.) corrélées à un effet moindre.

Electrophysiologie cardiaque

Dans le cadre d'une étude spécifique et approfondie du QTc, menée à l'état d'équilibre à des expositions supratherapeutiques 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 de l'enfant

La sécurité d'emploi et l'efficacité de la sertraline (50-200 mg/jour) ont été évaluées lors du traitement ambulatoire d'enfants (âgés de 6 à 12 ans) et d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) non déprimés, présentant un trouble obsessionnel compulsif (TOC). Après une semaine d'induction sous placebo en simple insu, les patients furent assignés par tirage au sort à un traitement de douze semaines à dose flexible, soit par sertraline, soit par placebo. Les enfants (âgés de 6-12 ans) ont débuté le traitement à la dose de 25 mg. Les patients du groupe traité par 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 NIMH Global Obsessive Compulsive Scale ($p = 0,019$), et les échelles d'amélioration CGI ($p = 0,002$). En outre, une tendance vers une amélioration plus importante dans le groupe sertraline que dans le groupe placebo a également été observée sur l'échelle CGI Sévérité ($p = 0,089$).

Sur l'échelle CY-BOC, les scores initiaux et leur évolution ultérieure ont été pour le groupe placebo de $22,25 \pm 6,15$ et $-3,4 \pm 0,82$, respectivement ; pour le groupe sertraline, les scores initiaux et leur évolution ultérieure ont été de $23,36 \pm 4,56$ et $-6,8 \pm 0,87$, respectivement. Au cours d'une analyse *post-hoc*, le pourcentage de répondeurs, définis comme les patients présentant une réduction de 25 % ou plus du score à l'échelle CY-BOC (le paramètre d'efficacité principal) entre les scores initiaux et de fin d'étude, a été de 53 % dans le groupe traité par sertraline, contre 37 % dans le groupe traité par placebo ($p = 0,03$).

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

Population pédiatrique

On ne dispose d'aucune donnée chez l'enfant 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'Évaluation 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 (écart-type) 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'homme, après une administration orale unique quotidienne de 50 à 200 mg pendant 14 jours, les concentrations plasmatiques maximales de sertraline ont été atteintes entre 4,5 et 8,4 heures après l'administration quotidienne du médicament. Les aliments ne modifient pas de manière significative la biodisponibilité des comprimés de sertraline.

Distribution

Environ 98 % du médicament circulant sont liés aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

La sertraline subit un métabolisme de premier passage hépatique important.

Sur la base de données cliniques et in vitro, il pourrait être conclu que la sertraline a plusieurs voies métaboliques, y inclus le CYP3A4, le CYP2C19 (voir rubrique 4.5) et le CYP2B6. La sertraline et son principal métabolite, la desméthylsertraline, sont aussi substrat in vitro de la P-glycoprotéine.

Élimination

La demi-vie moyenne de la sertraline est d'environ 26 heures (entre 22 et 36 heures). Conformément à la demi-vie d'élimination terminale, il existe une accumulation d'un facteur d'environ 2 jusqu'aux concentrations à l'état d'équilibre, qui sont atteintes après une semaine d'administrations quotidiennes. La demi-vie de la N-desméthylsertraline est comprise entre 62 et 104 heures. La sertraline et la N-desméthylsertraline sont toutes les deux fortement métabolisées chez l'homme, et les métabolites résultants sont excrétés dans les fèces et dans l'urine en quantités équivalentes. Seule une petite quantité (moins de 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.

Propriétés pharmacocinétiques dans des groupes de patients spécifiques

Population 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 progressivement croissantes sur 32 jours jusqu'à une dose quotidienne de 200 mg, soit avec une dose initiale de 25 mg et des augmentations par paliers, soit avec une dose initiale ou des paliers de 50 mg. Les schémas posologiques à 25 mg et à 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 du groupe âgé de 6 à 12 ans ont été environ 35 % supérieurs à ceux du groupe âgé de 13 à 17 ans, et 21 % supérieurs à ceux du groupe d'adultes de référence. Aucune différence significative de clairance n'a été observée entre les patients des deux sexes. Une faible dose initiale et des paliers de 25 mg sont donc recommandés chez l'enfant, en particulier ceux de faible poids corporel. Les adolescents peuvent recevoir des doses identiques à celles de l'adulte.

Adolescents et sujets âgés

Le profil pharmacocinétique chez l'adolescent et le sujet âgé ne présente pas de différence significative par rapport à celui observé chez l'adulte âgé de 18 à 65 ans.

Altération hépatique

Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique, la demi-vie de la sertraline est allongée et l'ASC est augmentée d'un facteur 3 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance rénale

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

Pharmacogénomique

Les concentrations plasmatiques de sertraline étaient plus élevées de près de 50% chez les métaboliseurs lents du CYP2C19 par rapport aux métaboliseurs extensifs. La signification clinique n'est pas claire et la posologie chez les patients doit être basée sur la réponse clinique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité de doses répétées, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de toxicité sur la reproduction chez l'animal n'ont mis en évidence aucune tératogénicité ni aucun effet indésirable sur la fertilité masculine. La foetotoxicité observée a probablement été liée à la toxicité maternelle. La survie et le poids corporel des petits n'ont été diminués qu'au cours des premiers jours suivant la mise-bas. Des données ont montré que la mortalité post-natale précoce était due à l'exposition in utero après le jour 15 de gestation. Les retards de développement post-natal observés chez les petits des femelles traitées ont probablement été dus aux effets sur les mères et sont non significatifs quant au risque humain.

Les données animales issues des rongeurs et non rongeurs ne révèlent pas d'effets sur la fécondité.

Études sur animaux juvéniles

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 21^e au 56^e jour post-natal, avec une phase de récupération sans traitement jusqu'au 196^e 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 21^e au 56^e 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

cellulose microcristalline,
dihydrate calcique de phosphate d'hydrogène,
glycolate d'amidon sodique (type A),
hydroxypropylcellulose,
stéarate de magnésium.

Enveloppe du comprimé :

hypromellose,
dioxyde de titane (E 171),
macrogol,
talc.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 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

PVC/PVDC/Al-plaquette.

Emballage avec 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 ou 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
B - 1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sertraline EG 50 mg comprimés pelliculés : BE263697
Sertraline EG 100 mg comprimés pelliculés : BE263715

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14/06/2004
Date de dernier renouvellement : 27/05/2008

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 04/2024
Date de mise à jour du texte : 06/2024