

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sertraline Viatris 50 mg comprimés pelliculés
Sertraline Viatris 100 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Chaque 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.

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé en forme de capsule, portant les inscriptions « ST » et « 50 » de part et d'autre d'une barre de cassure sur une face et « G » sur la face opposée.
Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, en forme de capsule, portant les inscriptions « ST » et « 100 » de part et d'autre d'une barre de cassure sur une face et « G » sur la face opposée.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La sertraline est indiquée dans le traitement de :

Episodes 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.

Etat 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 d'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 d'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 TOC.

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.

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 aussi rubrique 4.4).

Sujets âgés

Chez les patients âgés, la dose doit être soigneusement adaptée en raison du risque accru d'hyponatrémie (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).

Insuffisance rénale

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

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.

Mode d'administration

La sertraline doit être administrée une fois par jour, le matin ou le soir.

Les comprimés de sertraline peuvent être administrés pendant ou en dehors des repas.

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 inhibiteurs irréversibles 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 malin des neuroleptiques (SMN)

Le développement de syndromes potentiellement fatals, comme le syndrome sérotoninergique (SS) ou le syndrome malin des neuroleptiques (SMN), a été signalé avec les ISRS, y compris en cas de traitement par sertraline. Le risque de SS ou SMN induit par les ISRS augmente avec l'utilisation concomitante d'autres médicaments sérotoninergiques tels que les autres ISRS, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine noradrénaline (IRSN), les antidépresseurs tricycliques, les amphétamines, les triptans, les médicaments altérant le métabolisme sérotoninergique (y compris les inhibiteurs de la MAO comme le bleu de méthylène), des antipsychotiques, d'autres antagonistes de la dopamine ou des antagonistes des opioïdes (naloxone, p. ex.) et des opiacés/opioïdes (buprénorphine, p. ex.) (voir rubrique 4.5). L'apparition de signes ou symptômes du SS ou du SMN doit être surveillée chez les patients (voir rubrique 4.3).

Les symptômes du SS peuvent être les suivants : altération de l'état mental, instabilité du système nerveux autonome, anomalies neuromusculaires et/ou troubles gastro-intestinaux. En cas de suspicion d'un SS, une réduction de la dose ou une interruption du traitement doit être envisagée, en fonction de la sévérité des symptômes.

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 phytothérapeutique 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 signalés durant l'utilisation post-commercialisation de la sertraline. La majorité des cas rapportés se sont produits chez des patients qui présentaient d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc/TdP. L'effet sur l'allongement de l'intervalle QTc a été confirmé lors d'une étude approfondie de l'intervalle QTc chez des volontaires sains, qui a mis en évidence une relation positive statistiquement significative entre l'exposition et la réponse. Dès lors, la sertraline doit être utilisée avec prudence chez les patients qui présentent des facteurs de risque supplémentaires d'allongement de l'intervalle QTc, tels qu'une maladie cardiaque, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie, des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QTc, une bradycardie et l'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 ou de comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement, et, si ces symptômes survenaient, de prendre immédiatement un avis médical.

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. De plus, on ne dispose que de données cliniques limitées concernant la sécurité à long terme chez les enfants et les adolescents, y compris les effets sur la croissance, la maturation sexuelle et le développement cognitif et comportemental. Quelques cas de retard de croissance et de puberté ont été signalés après la commercialisation. La pertinence clinique et la causalité n'ont pas encore été établies (voir rubrique 5.3 pour les données de sécurité clinique correspondantes). Le médecin devra exercer une surveillance des patients pédiatriques poursuivant un traitement à long terme pour détecter toute anomalie au niveau de la croissance et du 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 fatales. 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 ex., 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).

Les ISRS et IRSN peuvent augmenter le risque d'hémorragie du post-partum (voir rubriques 4.6, 4.8).

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 œuvre. 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/min) ou une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine = 10-29 ml/min), les paramètres pharmacocinétiques après des doses multiples (ASC_{0-24} 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 posologie de l'insuline et/ou de l'hypoglycémiant oral pourrait devoir être adaptée.

Electroconvulsivothérapie

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 simultanée de sertraline et de jus de pamplemousse n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Interférence avec les tests de dépistage urinaire

De faux positifs ont été signalés lors de tests de dépistage urinaire pour les benzodiazépines chez les patients prenant de la sertraline. Ceci est dû au manque de spécificité des tests de dépistage. Les résultats faux positifs peuvent survenir pendant plusieurs jours après l'arrêt du traitement par sertraline. Des tests de confirmation, par exemple avec la spectrométrie de masse ou la chromatographie en phase gazeuse, permettront de distinguer la sertraline des benzodiazépines.

Glaucome à angle fermé

Les ISRS, y compris la sertraline, peuvent avoir un effet sur la taille de la pupille et entraîner une mydriase. Cet effet de mydriase peut réduire l'angle de l'œil et provoquer une augmentation de la pression intraoculaire et un glaucome à angle fermé, notamment chez les patients ayant des facteurs prédisposants. La sertraline doit donc être utilisée avec prudence chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou des antécédents de glaucome.

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.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est

essentiellement « sans sodium ».

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

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-A (par ex. moclobémide)

En raison du risque de syndrome sérotoninergique, un trouble potentiellement fatal, la sertraline ne doit pas être administrée en association avec un IMAO réversible et sélectif comme le moclobémide. 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 interrompu 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, convulsions 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

Sertraline Viatrix doit être utilisé avec prudence en cas de co-administration avec des médicaments sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs de la MAO, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

noradrénaline (IRSN) ou les antidépresseurs tricycliques car le risque de syndrome sérotoninergique, un trouble potentiellement fatal, est augmentée (voir rubrique 4.4).

La prudence est également de mise avec le fentanyl (utilisé lors d'anesthésies générales ou dans le traitement de la douleur chronique), avec d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris d'autres antidépresseurs sérotoninergiques, les amphétamines, les triptans) et avec d'autres opiacés/opioides (buprénorphine, p. ex.) et avec les antagonistes des opioïdes (naloxone, p. ex.).

Précautions particulières

Médicaments allongeant l'intervalle QT

Le risque d'allongement de l'intervalle QTc et/ou d'arythmies ventriculaires (par ex. TdP) peut être accru lors d'utilisation concomitante d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QTc (par 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 peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de sertraline. Une diminution des concentrations plasmatiques de sertraline ne peut être exclue avec d'autres inducteurs du cytochrome CYP3A4, comme le phénobarbital, la carbamazépine, le millepertuis ou la rifampicine.

Métamizole

L'administration concomitante de sertraline et de métamizole, qui est un inducteur des enzymes métabolisantes, notamment le CYP2B6 et le CYP3A4, peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de sertraline avec une diminution 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 taux de médicament doivent être surveillés selon les besoins.

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 ex., 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).

Inhibiteurs neuromusculaires

Les ISRS peuvent réduire l'activité plasmatique de la cholinestérase, ce qui entraîne un prolongement du blocage neuromusculaire du mivacurium ou d'autres inhibiteurs 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, terféndine, 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.

L'ingestion quotidienne de trois verres de jus de pamplemousse a augmenté les taux plasmatiques de sertraline d'environ 100 % lors d'un essai croisé sur huit sujets japonais sains. En conséquence, la consommation de jus de pamplemousse doit être évitée pendant le traitement par sertraline (voir rubrique 4.4).

D'après l'étude d'interaction avec le jus de pamplemousse, il n'est pas possible d'exclure que l'administration concomitante de sertraline et de puissants inhibiteurs du CYP3A4, comme les inhibiteurs de la protéase, le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole, la clarithromycine, la télichromycine et la néfazodone, puisse provoquer une exposition accrue à la sertraline. Ceci concerne également les inhibiteurs modérés du CYP3A4, comme l'aprépitant, l'érythromycine, le fluconazole, le vérapamil et le diltiazem. La prise de puissants inhibiteurs du CYP3A4 doit être évitée pendant le traitement par

sertraline.

Les taux plasmatiques de sertraline sont augmentés de près de 50 % chez les métaboliseurs lents du CYP2C19 par rapport aux métaboliseurs rapides (voir rubrique 5.2). Une interaction avec les inhibiteurs puissants du CYP2C19, par ex. l'oméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole, le rabéprazole, la fluoxétine, la fluvoxamine, ne peut 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 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.

Les données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, notamment en fin de grossesse, peut augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPNN). Le risque observé était d'environ 5 cas pour 1 000 grossesses. Dans la population générale, il survient 1 à 2 cas de HTAPNN pour 1 000 grossesses.

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/IRSN dans le mois précédant la naissance (voir rubriques 4.4, 4.8).

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 excrétées dans le lait. 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 chez l'animal n'ont pas montré d'effet de la sertraline sur les paramètres de fertilité (voir rubrique 5.3). Les notifications de cas chez l'homme avec certains ISRS mettent en évidence un effet réversible sur la qualité du sperme. A ce jour, 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

Les nausées constituent l'effet indésirable le plus fréquent. Dans le traitement du trouble d'anxiété 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 observés 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 d'anxiété sociale a été similaire à celui observé au cours des études cliniques menées chez les patients atteints de dépression.

Le *Tableau 1* présente les effets indésirables observés au cours de l'expérience post-commercialisation (fréquence non déterminée) et des études cliniques contrôlées par placebo (portant 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 d'anxiété 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 (fréquence non déterminée).

Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations				
	Pharyngite, Infection du tractus respiratoire	Gastro-entérite, Otite moyenne	Diverticulites	

	supérieur, Rhinite			
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)				
		Néoplasme		
Affections hématologiques et du système lymphatique				
			Lymphadéno- pathie, Leucopénie*§, Thrombocyto- pénie*§	
Affections du système immunitaire				
		Hypersensibilité*, Allergie saisonniers*	Réaction anaphylactoïde*	
Affections endocriniennes				
		Hypothyroïdie*	Hyperprolactiném ie*§, Sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (ADH)*§	
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
	Appétit diminué, Appétit augmenté*		Diabète*, Hypercholestérol émie, Hypoglycémie*, Hyponatrémie*§, Hyperglycémie*§	
Affections psychiatriques				
Insomnie	Dépression*, Dépersonnali- sation, Cauchemars, Anxiété*, Agitation*, Nervosité, Diminution de la libido*, Bruxisme*	Hallucinations*, Agressivité*, Humeur euphorique*, Apathie, Pensées anormales, Trouble psychotique*, Paranoïa, Idées/comporteme nt suicidaires	Trouble de conversion*§, Rêves morbides*§, Toxicomanie, Somnambulisme, Éjaculation précoce	
Affections du système nerveux				

<p>Sensations vertigineuses, Somnolence, Maux de tête*</p>	<p>Paresthésies*, Tremblements, Perturbation des mouvements (y compris symptômes extrapyramidaux, notamment hyperkinésie, hypertonie, dystonie, grincements de dents ou troubles de la marche), Hypertonie*, Dysgueusie, Trouble de l'attention</p>	<p>Convulsions*, Contractions musculaires involontaires*, Coordination anormale, Hyperkinésie*, Amnésie, Hypoesthésie*, Troubles du langage, Vertiges orthostatiques, Syncope*, Migraine*</p>	<p>Coma*, Akathisie (voir rubrique 4.4), Agitation psychomotrice*§ (voir rubrique 4.4), Choréoathétose§, Ont également été notifiés des signes et des symptômes associés au syndrome sérotoninergique* ou au syndrome malin des neuroleptiques : dans certains cas associés à l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques et incluant agitation, confusion, diaphorèse, diarrhée, fièvre, hypertension, rigidité et tachycardie§, Dyskinésie, Hyperesthésie, Spasme cérébrovasculaire (y compris syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible ou syndrome de Call-Fleming)*§, Troubles sensoriels</p>	
<p>Affections oculaires</p>				
	<p>Troubles visuels*</p>	<p>Mydriase*</p>	<p>Glaucome, Trouble de la sécrétion lacrymale, Scotome, Diplopie, Photophobie, Hyphéma*§, Troubles de la</p>	

			vision§, Pupilles inégales*§	
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*	Hypertension*, Bouffées vasomotrices, Hématurie*, Saignements anormaux (tels qu'hémorragie gastro-intestinale)*	Ischémie périphérique	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
	Bâillement*	Bronchospasme*, Dyspnée, Epistaxis*	Laryngospasme, Pneumopathie interstitielle*§, Pneumonie à éosinophiles*§, Hyperventilation, Hypoventilation, Stridor*§, Dysphonie, Hoquet	
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée, Nausées, Sécheresse buccale	Douleur abdominale*, Vomissements*, Constipation*,	Méléna, Pathologie des dents, Œsophagite, Glossite,	Rectorragie, Stomatite, Ulcérations de la langue,	Colite microscopique

	Dyspepsie, Flatulences	Dysphagie, Hémorroïdes, Hypersécrétion salivaire, Pathologie de la langue, Eructations	Pancréatite*§, Ulcérations buccales	
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				
	Éruption cutanée*, Hyperhidrose	Œdème périorbital*, Œdème du visage, Purpura*, Dermatite, Alopécie*, Sueurs froides, Sécheresse de la peau, Urticaire*, Prurit*	Rares notifications de réactions indésirables cutanées graves : p. ex. syndrome de Stevens- Johnson* et syndrome de Lyell*§, Angio- œdème, Photosensibilité§, Réaction cutanée*§, Dermatite bulleuse, Eruption folliculaire, Texture pileuse anormale, Odeur cutanée anormale	
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
	Arthralgie*, Myalgie, Douleur dorsale	Arthrose, Faiblesse musculaire, Contractions musculaires, Crampes musculaires*	Rhabdomyolyse* §, Pathologie osseuse	Trismus*
Affections du rein et des voies urinaires				

		Nycturie, Rétention urinaire, Polyurie, Pollakiurie, Trouble de la miction, Incontinence urinaire*	Oligurie, retard de la miction*	
Affections des organes de reproduction et du sein**				
Echec de l'éjaculation	Irrégularités menstruelles*, Trouble de l'érection	Hémorragie vaginale, Dysfonctionnement sexuel (voir rubrique 4.4), Ménorragie, Dysfonctionnement sexuel féminin (voir rubrique 4.4)	Vulvo-vaginite atrophique, Balanoposthite*§, Ecoulement génital, Priapisme*, Galactorrhée*, Gynécomastie*	Hémorragie du post-partum [□]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Grande fatigue*	Douleur thoracique*, Malaise*, 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 aminotransférase*, Diminution du poids*	Anomalies du sperme, Augmentation du cholestérol sanguin*, Anomalies des paramètres biologiques, Altération de la fonction plaquettaire*§	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
	Blessure			
Actes médicaux et chirurgicaux				
			Procédure de vasodilatation	

**Effet indésirable identifié après la commercialisation*

§Fréquence représentée par la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % estimée au moyen de la « règle de 3 »

□ Cet événement a été rapporté pour la classe thérapeutique des ISRS et IRSN (voir rubriques 4.4, 4.6).

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 qu'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 : énurésie.

Effets de classe

Les études épidémiologiques, principalement menées chez des patients âgés de 50 ans ou plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des ISRS et des ATC. Le mécanisme entraînant ce risque est inconnu.

Déclaration des effets indésirables suspects

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
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 Bruxelles
Madou
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou
Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Toxicité

La sertraline présente une marge de sécurité qui dépend de la population de patients et/ou des médicaments concomitants. 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 (notamment nausées et vomissements), tachycardie, tremblements, agitation et sensations vertigineuses. Des cas de coma ont été observés moins fréquemment.

Des cas d'allongement de l'intervalle QTc/torsades de pointes ont été signalés après un surdosage en sertraline ; dès lors, un monitoring ECG est recommandé dans toutes les situations de surdosage de sertraline (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1).

Traitement

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 également 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 : Psychoanaleptiques. Antidépresseurs. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), code ATC : N06 AB06.

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 5HT, la sertraline n'augmente pas l'activité catécholaminergique. La sertraline n'a aucune affinité pour les récepteurs muscariniques (cholinergiques), sérotoninergiques, dopaminergiques, adrénergiques, 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.

Effets pharmacodynamiques

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 clinique

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 approfondie de l'intervalle QTc, menée à l'état d'équilibre à des expositions suprathérapeutiques chez des volontaires sains (traités à l'aide de 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, de l'intervalle QTcF entre la sertraline et un placebo (11,666 ms) était supérieure au seuil prédéfini de 10 ms au point temporel de 4 heures après la dose. L'analyse des réactions aux expositions a montré un lien légèrement positif entre l'intervalle QTcF et les concentrations plasmatiques de sertraline [0,036 ms/(ng/ml) ; $p < 0,0001$]. Sur la base du modèle exposition-réponse, le seuil de l'allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTcF (c'est-à-dire pour l'IC 90 % qui devrait dépasser 10 ms) est au moins 2,6 fois supérieur à la Cmax moyenne (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-BOCS, les scores moyens 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 moyens 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-BOCS (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 ($p = 0,03$).

Aucune donnée à long terme de sécurité d'emploi ou d'efficacité n'est disponible pour cette population pédiatrique.

Population pédiatrique

On ne dispose d'aucune donnée chez l'enfant de moins de 6 ans.

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.

Les données cliniques et *in vitro* permettent de conclure que la sertraline est métabolisée par différentes voies, y compris le CYP3A4, le CYP2C19 (voir rubrique 4.5) et le CYP2B6. La sertraline et son principal métabolite, la desméthylsertraline, sont également des substrats de la glycoprotéine P *in vitro*.

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 pédiatrique atteinte 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.

Insuffisance 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 taux plasmatiques de sertraline étaient environ 50 % plus élevés chez les métaboliseurs lents du CYP2C19 par rapport aux métaboliseurs rapides. La signification clinique n'est pas évidente et la titration de la dose doit se faire en fonction de 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 fœtotoxicité observée a probablement été liée à la toxicité maternelle. La survie et le poids corporel postnatals 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 de rongeurs et de non-rongeurs ne révèlent pas d'effets sur la fertilité.

Études sur des animaux juvéniles

Une étude de toxicologie juvénile a été menée chez des rats, dans laquelle de la sertraline était administrée par voie orale à des rats mâles et femelles du 21^e au 56^e jour après leur naissance (à des doses de 10, 40 ou 80 mg/kg/jour), avec une phase de récupération (sans administration) jusqu'au 196^e jour après la naissance. Des retards de maturation sexuelle se sont produits chez les mâles et chez les femelles à des doses différentes (80 mg/kg chez les mâles et ≥ 10 mg/kg chez les femelles) mais, en dépit de cette observation, il n'y a eu aucun effet lié à la sertraline sur les critères d'évaluation de la reproduction examinés chez les mâles et chez les femelles. En outre, les investigateurs ont également observé une déshydratation, une rhinorrhée colorée et une prise de poids moyenne plus faible du 21^e au 56^e jour après la naissance. Tous les effets mentionnés ci-devant, attribués à l'administration de sertraline, ont disparu à l'un ou l'autre moment de la phase de récupération de l'étude (sans administration). La pertinence clinique de ces effets, observés chez des rats sous sertraline, n'a pas été établie.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline
Phosphate de calcium hydrogéné
Glycolate d'amidon sodique (Type A)
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Polydextrose (E1200)
Triacétine
Macrogol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en polyéthylène haute densité munis d'un bouchon en polypropylène en *présentations de 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 250, 300, 500 comprimés.

Plaquettes en PVC/PVdC/aluminium en *présentations de 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 250, 300, 500 comprimés.

Plaquettes en PVC/ aluminium en *présentations de 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 250, 300, 500 comprimés.

*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 MARCHE

Viatrix GX
Terhulpsessesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE:

Sertraline Viatrix 50 mg comprimés pelliculés : BE270952 (plaquette).
Sertraline Viatrix 50 mg comprimés pelliculés : BE270961 (flacon).
Sertraline Viatrix 100 mg comprimés pelliculés : BE270977 (plaquette).
Sertraline Viatrix 100 mg comprimés pelliculés : BE270986 (flacon).

LU:

Sertraline Viatrix 50 mg comprimés pelliculés : 2013110419

- 0713072: 1*14 cpr.ss blist.
- 0713086: 1*15 cpr.ss blist.
- 0713105: 1*20 cpr.ss blist.
- 0713119: 1*28 cpr.ss blist.
- 0713122: 1*30 cpr.ss blist.
- 0713136: 1*50 cpr.ss blist.
- 0713153: 1*60 cpr.ss blist.
- 0713167: 1*98 cpr.ss blist.
- 0713171: 1*100 cpr.ss blist.
- 0713184: 1*250 cpr.ss blist.
- 0713198: 1*300 cpr.ss blist.
- 0713203: 1*500 cpr.ss blist.

- 0713217: 1*14 cpr.(flacon)
- 0713221: 1*15 cpr.(flacon)
- 0713234: 1*20 cpr.(flacon)
- 0713248: 1*30 cpr.(flacon)
- 0713251: 1*50 cpr.(flacon)
- 0713265: 1*60 cpr.(flacon)
- 0713279: 1*98 cpr.(flacon)
- 0713282: 1*100 cpr.(flacon)
- 0713296: 1*250 cpr.(flacon)
- 0713301: 1*300 cpr.(flacon)
- 0713315: 1*500 cpr.(flacon)
- 0741371: 1*28 cpr.(flacon)

Sertraline Viatris 100 mg comprimés pelliculés : 2013110420

- 0713329: 1*14 cpr.ss blist.
- 0713332: 1*15 cpr.ss blist.
- 0713346: 1*20 cpr.ss blist.
- 0713363: 1*28 cpr.ss blist.
- 0713377: 1*30 cpr.ss blist.
- 0713381: 1*50 cpr.ss blist.
- 0713394: 1*60 cpr.ss blist.
- 0713413: 1*98 cpr.ss blist.
- 0713427: 1*100 cpr.ss blist.
- 0713431: 1*250 cpr.ss blist.
- 0713444: 1*300 cpr.ss blist.
- 0713458: 1*500 cpr.ss blist.
- 0713461: 1*14 cpr.(flacon)
- 0713475: 1*15 cpr.(flacon)
- 0713489: 1*20 cpr.(flacon)
- 0713492: 1*28 cpr.(flacon)
- 0713508: 1*30 cpr.(flacon)
- 0713511: 1*50 cpr.(flacon)
- 0713525: 1*60 cpr.(flacon)
- 0713539: 1*98 cpr.(flacon)
- 0713542: 1*100 cpr.(flacon)
- 0713556: 1*250 cpr.(flacon)
- 0713573: 1*300 cpr.(flacon)
- 0713587: 1*500 cpr.(flacon)

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

Date de première autorisation : Février 2005

Date de renouvellement de l'autorisation : 12/03/2014

10. DATE D'APPROBATION DU TEXTE

03/2024