

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sertraline Sandoz 50 mg comprimés pelliculés  
Sertraline Sandoz 100 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

*50 mg comprimé pelliculé :*

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

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé contient jusqu'à 0,79 mg (0,034 mmol) de sodium.

*100 mg comprimé pelliculé :*

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

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé contient 1,58 mg (0,069 mmol) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Sertraline Sandoz 50 mg comprimé pelliculé :

Comprimés pelliculés blancs, en forme de capsule, sécables et portant le code SE | 50 d'un côté.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Sertraline Sandoz 100 mg comprimé pelliculé :

Comprimés pelliculés blancs, en forme de capsule, sécables et portant le code SE | 100 d'un côté.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

La sertraline est indiquée pour traiter :

Épisodes de dépression majeure. Prévention de la récurrence de tels épisodes.

Trouble panique, avec ou sans agoraphobie.

Trouble obsessionnel-compulsif (TOC) chez les adultes et 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 sertraline doit être instauré à la posologie de 50 mg/jour.

##### *Trouble panique, ESPT et trouble d'anxiété sociale*

La thérapie doit être instaurée à 25 mg/jour. Après une semaine, la posologie doit être portée à 50 mg une fois par jour. Ce schéma posologique s'est révélé réduire la fréquence des effets indésirables apparaissant en début de traitement, caractéristiques du trouble panique.

#### Ajustement de la dose

##### *Dépression, TOC, trouble panique, trouble d'anxiété sociale et ESPT*

Certains patients ne répondant pas à la dose de 50 mg peuvent tirer profit de son augmentation.

L'ajustement de la posologie doit s'opérer par paliers de 50 mg en respectant des intervalles d'au moins une semaine, jusqu'à un maximum de 200 mg/jour. La fréquence des modifications ne peut pas être supérieure à une par semaine, car la demi-vie d'élimination de la sertraline est de 24 heures.

Il est possible que l'effet thérapeutique apparaisse dans les 7 jours. Toutefois, une plus longue période est habituellement nécessaire pour démontrer une réponse thérapeutique, en particulier dans le TOC.

#### Entretien

La dose utilisée au cours d'une thérapie à long terme doit être maintenue au plus faible niveau efficace, en l'ajustant en fonction de la réponse thérapeutique.

#### *Dépression*

Un traitement à plus long terme peut également être indiqué pour prévenir la récurrence des épisodes de dépression majeure. Dans la plupart des cas, la dose recommandée pour cette prévention est identique à celle utilisée pendant la période de traitement de l'épisode concerné. Les patients déprimés doivent être traités pendant une période suffisamment longue d'au moins 6 mois pour s'assurer qu'ils sont débarrassés de leurs symptômes.

#### *Trouble panique et TOC*

L'utilité de la poursuite du traitement du trouble panique et du TOC doit être évaluée régulièrement, car on n'a pas pu démontrer une action de prévention des rechutes de ces troubles.

#### Patients âgés

La dose doit être soigneusement choisie chez les personnes âgées, car il est possible qu'elles courent un plus grand risque d'hyponatrémie (voir rubrique 4.4).

#### Patients atteints d'insuffisance hépatique

L'utilisation de sertraline chez les patients atteints d'une maladie hépatique doit être abordée avec précaution. Une diminution de la dose ou de sa fréquence d'administration s'impose chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4). La sertraline ne doit pas être utilisée en cas d'insuffisance hépatique sévère, étant donné le manque de données cliniques (voir rubrique 4.4).

#### Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

### Population pédiatrique

*Enfants et adolescents atteints d'un trouble obsessionnel-compulsif.*

Âge compris entre 13 et 17 ans : Commencer par 50 mg une fois par jour.

Âge compris entre 6 et 12 ans : Commencer par 25 mg une fois par jour. La dose peut être portée à 50 mg une fois par jour au bout d'une semaine.

La dose peut ensuite être augmentée si la réponse est insatisfaisante, par paliers de 50 mg et sur une période de quelques semaines si nécessaire. La dose maximale est de 200 mg par jour. Il faut cependant tenir compte de la différence habituelle de poids entre les enfants et les adultes lorsque la dose est augmentée de 50 mg. Les ajustements posologiques ne peuvent pas s'effectuer à des intervalles inférieurs à une semaine.

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

Aucune donnée n'est disponible concernant les enfants de moins de 6 ans (voir rubrique 4.4).

### Mode d'administration

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

#### *Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt de la sertraline*

Il faut éviter tout arrêt abrupt. Au moment d'arrêter un traitement par sertraline, la posologie doit être progressivement réduite sur une période d'au moins une à deux semaines pour diminuer le risque de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). Si des symptômes intolérables surviennent à la suite d'une baisse de la dose ou de l'arrêt du traitement, on peut envisager de revenir à la posologie précédemment prescrite. Le médecin pourra ensuite reprendre la réduction, mais plus progressivement.

### **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 un inhibiteur irréversible de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiqué, étant donné le risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique caractérisé par des symptômes tels qu'agitation, tremblement et hyperthermie. La sertraline ne peut être instaurée qu'au moins 14 jours après l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible. Elle-même doit être arrêtée depuis au moins 7 jours avant de pouvoir débiter 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 létaux comme le syndrome sérotoninergique (SS) ou le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) a été rapporté avec des ISRS, y compris un traitement par sertraline. Le risque de SS ou de SMN avec les ISRS augmente lors d'utilisation concomitante d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris d'autres antidépresseurs sérotoninergique, les amphétamines, les triptans), de médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (notamment les IMAO, p. ex. : bleu de méthylène), d'antipsychotiques et autres antagonistes de

la dopamine, ainsi qu'avec des opioïdes (p. ex. la buprénorphine). Les patients doivent être surveillés sur le plan de l'émergence de signes et de symptômes de SS ou de SMN (voir rubrique 4.3).

#### *Remplacement d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou de médicaments antidépresseurs ou anti-obsessionnels*

On dispose de peu de données contrôlées à propos de la chronologie optimale à adopter pour substituer un ISRS ou un médicament antidépresseur ou anti-obsessionnel à la sertraline. Le médecin devra juger la situation soigneusement et prudemment, en particulier s'il s'agit d'agents à longue durée d'action comme la fluoxétine.

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

La co-administration de sertraline avec d'autres médicaments renforçant les effets de la neurotransmission sérotoninergique, comme les amphétamines, le tryptophane, la fenfluramine, les agonistes de la 5-HT ou encore les médicaments à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), doit être entreprise avec précaution et même évitée autant que possible, étant donné le risque d'interaction pharmacodynamique.

#### *Allongement de l'intervalle QTc /Torsade de pointes (TdP)*

Des cas d'allongement de l'intervalle QTc et de torsade de pointes (TdP) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation suite à la commercialisation de la sertraline. La majorité des cas ont été observés chez des patients présentant 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 le cadre d'une étude approfondie sur l'intervalle QTc, menée 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 supplémentaires d'allongement de l'intervalle QTc, comme une maladie du cœur, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie, des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QTc, une bradycardie et une utilisation concomitante de médicaments qui allongent l'intervalle QTc (voir rubriques 4.5 et 5.1).

#### *Activation d'une hypomanie ou d'une manie*

L'apparition de symptômes maniaques/hypomaniaques a été signalée chez une faible proportion de patients traités par des médicaments commercialisés à action antidépressive et anti-obsessionnelle, y compris la sertraline. Celle-ci doit donc être utilisée avec précaution chez les patients qui comptent un antécédent de manie/hypomanie. Une surveillance médicale étroite s'impose. La sertraline doit être arrêtée chez tout patient entrant en phase maniaque.

#### *Schizophrénie*

Les symptômes psychotiques des patients schizophrènes pourraient s'aggraver.

#### *Convulsions*

Des convulsions peuvent survenir pendant une thérapie par sertraline: celle-ci doit donc être évitée chez les patients qui souffrent d'une épilepsie instable, et les patients qui présentent une épilepsie maîtrisée doivent être étroitement surveillés. La sertraline doit être arrêtée chez toute personne qui présente des convulsions.

#### *Suicide/idées suicidaires/tentatives de suicide ou aggravation clinique*

La dépression est associée à une élévation du risque d'idées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à l'apparition d'une rémission significative. Comme il est possible qu'aucune amélioration ne survienne pendant les quelques premières semaines ou plus de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à l'obtention de cette amélioration. L'expérience clinique générale enseigne que le risque de suicide peut augmenter au cours des premiers

stades de la récupération.

D'autres affections psychiatriques, contre lesquelles la sertraline est prescrite, peuvent également être associées à une élévation du risque d'événements de type suicidaire. Elles peuvent en outre accompagner un trouble dépressif majeur. Lors de leur traitement, il convient d'appliquer les mêmes précautions que celles que l'on observe lors d'un trouble dépressif majeur.

On sait que les patients qui comptent un antécédent d'événements de type suicidaire ou qui présentent un degré significatif d'idéation suicidaire avant de commencer leur traitement courent un risque plus élevé d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide, et qu'ils doivent être attentivement surveillés pendant leur thérapie. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur l'administration de médicaments antidépresseurs à des patients adultes atteints d'affections psychiatriques a révélé une élévation du risque de comportements suicidaires sous antidépresseurs par comparaison au placebo au-dessous de l'âge de 25 ans.

Une surveillance étroite des patients, en particulier de ceux qui sont à haut risque, doit accompagner la thérapie médicamenteuse, surtout en début de traitement et lors des modifications de doses. Les patients (et leurs soignants) doivent être avertis de la nécessité de rechercher toute manifestation d'aggravation clinique ou de comportements ou idées suicidaires, ainsi que toute modification de conduite, et de demander immédiatement un avis médical si ces symptômes se produisent.

#### *Dysfonction sexuelle*

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

#### *Population pédiatrique*

La sertraline ne doit pas être utilisée pour traiter des enfants et des adolescents âgés de moins de 18 ans, sauf s'ils présentent un trouble obsessionnel-compulsif et sont âgés de 6 à 17 ans. Lors des essais cliniques portant sur des enfants et des adolescents, les comportements de type suicidaire (tentative de suicide et idées suicidaires) et l'hostilité (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) étaient plus fréquemment observés sous antidépresseur que sous placebo. Si, en fonction des besoins cliniques, une décision de traiter est néanmoins prise, le patient doit faire l'objet d'une recherche attentive de toute apparition de symptômes suicidaires, surtout en début de traitement.

La sécurité à long terme sur 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 d'une durée allant jusqu'à 3 ans (voir rubrique 5.1).

Quelques cas de retard de la croissance ou de la puberté ont été rapportés suite à la commercialisation du produit. La pertinence clinique et le lien de causalité demeurent confus (voir rubrique 5.3 pour les données de sécurité préclinique correspondantes).

Les médecins doivent traquer toute anomalie dans la croissance et le développement chez leurs patients pédiatriques traités à long terme.

#### *Saignements de caractère anormal/Hémorragies*

Des saignements anormaux ont été rapportés avec la prise d'ISRS, dont des saignements cutanés (ecchymoses et purpura), ainsi que d'autres événements hémorragiques, tels que des saignements gastro-intestinaux ou des saignements gynécologiques – certains cas d'hémorragie pouvant être mortels.

La prudence est conseillée chez les patients qui prennent un ISRS, particulièrement en cas d'utilisation concomitante de médicaments dont on sait qu'ils affectent la fonction plaquettaire [p. ex. les anticoagulants, les antipsychotiques atypiques et les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'acide acétylsalicylique et les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)]. Il en est de même pour les patients qui comptent un antécédent de trouble du saignement (voir rubrique 4.5).

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

#### *Hyponatrémie*

Une hyponatrémie peut survenir sous l'effet d'un traitement par ISRS ou IRSN, y compris la sertraline. Dans de nombreux cas, cette hyponatrémie semble le résultat d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). Des taux sériques de sodium inférieurs à 110 mmol/l ont été signalés.

Les personnes âgées courent peut-être un plus grand risque de contracter une hyponatrémie sous un ISRS ou un IRSN. Les personnes qui prennent un diurétique ou qui présentent une déplétion volumique pour une autre raison sont dans le même cas (voir Utilisation chez les personnes âgées dans la rubrique 4.4). L'arrêt de la sertraline doit être envisagé chez les patients qui souffrent d'une hyponatrémie symptomatique, et une intervention médicale appropriée doit être mise en œuvre. Les signes et les symptômes d'hyponatrémie comprennent des céphalées, des difficultés de concentration, une altération de la mémoire, une confusion, une faiblesse et enfin, un manque d'équilibre parfois responsable de chutes. Des cas plus sévères et/ou aigus se sont caractérisés par des hallucinations, une syncope, des convulsions, un coma, un arrêt respiratoire et le décès.

#### *Symptômes de sevrage observés à l'arrêt d'un traitement par sertraline*

L'apparition de symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement est fréquente, en particulier si cet arrêt est soudain (voir rubrique 4.8). Lors des essais cliniques portant sur l'administration de sertraline, l'incidence des réactions de sevrage signalées était de 23% lors de l'arrêt de la sertraline contre 12% en cas de poursuite du traitement.

Il est possible que le risque d'apparition de symptômes de sevrage dépende de plusieurs facteurs, dont la durée et la posologie de la thérapie et la vitesse de réduction de la dose. Des étourdissements, des troubles sensoriels (y compris des paresthésies), des perturbations du sommeil (y compris des insomnies et des rêves intenses), une agitation ou une anxiété, des nausées et/ou des vomissements, des tremblements et des céphalées sont les réactions le plus communément signalées. Généralement ces symptômes sont légers à modérés; ils peuvent toutefois être de forte intensité chez certains patients. Ils surviennent habituellement dans les quelques premiers jours qui suivent l'arrêt du traitement, mais de très rares cas ont été décrits chez des patients qui avaient accidentellement sauté une dose. Généralement ces symptômes sont spontanément résolutifs et disparaissent habituellement dans les 2 semaines, mais ils peuvent se prolonger chez certains individus (2 à 3 mois ou plus). Il est donc conseillé de réduire la sertraline progressivement en arrêtant le traitement sur une période de plusieurs semaines ou mois, en fonction des besoins du patient (voir rubrique 4.2).

#### *Acatheisie/instabilité psychomotrice*

L'utilisation de la sertraline a été associée à l'apparition d'une acatheisie, caractérisée par une instabilité psychomotrice subjectivement désagréable ou pénible et par un besoin de bouger, souvent accompagnés d'une incapacité de rester tranquillement assis ou debout. Ce phénomène se produit tout particulièrement dans les quelques premières semaines de traitement. Une élévation de la dose peut être préjudiciable à ces patients.

#### *Insuffisance hépatique*

La sertraline est très largement métabolisée par le foie. Une étude pharmacocinétique portant sur

l'administration de doses multiples à des sujets atteints d'une cirrhose légère et stable a révélé un allongement de la demi-vie d'élimination, ainsi qu'un quasi-triplement de l'ASC et de la  $C_{max}$  par comparaison aux sujets normaux. Aucune différence significative n'était observée entre les deux groupes sur le plan de la liaison aux protéines plasmatiques. L'utilisation de sertraline chez les patients souffrant d'une maladie hépatique doit être abordée avec précaution. Si de la sertraline est prescrite à des patients atteints d'insuffisance hépatique, il convient d'envisager d'en réduire la dose ou la fréquence d'administration. La sertraline ne doit pas être utilisée chez les personnes qui souffrent d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

#### *Insuffisance rénale*

La sertraline est très largement métabolisée, et l'excrétion urinaire de la forme inchangée de la substance active ne représente qu'une voie d'élimination accessoire. Dans des études portant sur des patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min) ou modérée à sévère (clairance de la créatinine comprise entre 10 et 29 ml/min), les paramètres pharmacocinétiques caractéristiques des administrations multiples ( $ASC_{0-24}$  ou  $C_{max}$ ) ne différaient pas de façon significative par comparaison avec ceux des témoins. Le dosage de la sertraline ne doit pas être modifié en fonction du degré d'insuffisance rénale.

#### *Utilisation chez les personnes âgées*

Plus de 700 patients âgés (> 65 ans) ont participé aux études cliniques. Le mode de présentation et l'incidence des réactions indésirables chez les personnes âgées étaient similaires à celles constatées chez les patients plus jeunes.

Les ISRS et les IRSN, y compris la sertraline, ont cependant été associés à des cas d'hyponatrémie cliniquement significative chez les patients âgés, qui sont peut-être plus enclins à présenter cet événement indésirable (voir Hyponatrémie sous la rubrique 4.4).

#### *Diabète*

Chez les patients diabétiques, un traitement par un ISRS peut modifier le contrôle glycémique. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose de l'insuline et/ou des hypoglycémifiants oraux.

#### *Traitement par électrochocs*

Aucune étude clinique n'a établi les risques ou les avantages d'une utilisation combinée d'électrochocs et de 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 urinaires*

Des tests de dépistage urinaires par immunodosage faussement positifs pour les benzodiazépines ont été rapportés chez des patients prenant de la sertraline. Cela est dû à un manque de spécificité des tests de dépistage. On peut s'attendre à des résultats de test faussement positifs pendant plusieurs jours après l'arrêt du traitement par sertraline. Des tests de confirmation tels que la chromatographie gazeuse/la spectrométrie de masse 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, ce qui se traduit par une mydriase. Cet effet mydriatique a la possibilité de rétrécir l'angle oculaire, se manifestant par une augmentation de la pression intraoculaire et un glaucome à angle fermé, en particulier chez les patients prédisposés. La sertraline doit dès lors être utilisée avec prudence chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou des antécédents de glaucome.

Sertraline Sandoz contient du 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'interactions**

##### Médicaments contre-indiqués

###### *Inhibiteurs de la monoamine oxydase*

###### *IMAO irréversibles (p. ex. sélégiline)*

La sertraline ne doit pas être associée à un IMAO irréversible comme la sélégiline. Elle ne peut être instaurée qu'au moins 14 jours après l'arrêt d'un tel traitement. Elle-même doit avoir été arrêtée depuis au moins 7 jours avant de commencer un traitement par un IMAO irréversible (voir rubrique 4.3).

###### *IMAO-A réversible, sélectif (moclobémide)*

Etant donné le risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique, l'association de sertraline à un IMAO réversible et sélectif, comme le moclobémide, n'est pas recommandée. Après un traitement par un IMAO réversible, on peut choisir une période de sevrage de moins de 14 jours avant d'instaurer un traitement par sertraline. Inversement, il est recommandé d'arrêter la sertraline au moins 7 jours avant de lancer 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 sertraline (voir rubrique 4.3).

De graves réactions indésirables ont été signalées chez des patients qui étaient rapidement passés d'un IMAO (ex.: bleu de méthylène) à la sertraline ou inversement. Ces réactions comprenaient des tremblements, des myoclonies, une diaphorèse, des nausées, des vomissements, des bouffées vasocongestives, des étourdissements et une hyperthermie, ainsi que des signes apparentés à ceux du syndrome malin des neuroleptiques, des convulsions et le décès.

###### *Pimozide*

Une hausse des taux de pimozide d'environ 35% a été découverte dans une étude portant sur une seule administration d'une faible dose de pimozide (2 mg). Ces élévations ne s'accompagnaient d'aucune modification de l'ECG. Bien que le mécanisme de cette interaction soit inconnu, l'étroitesse de l'indice thérapeutique du pimozide contre-indique l'administration de ce produit en concomitance avec de la sertraline (voir rubrique 4.3).

##### La coadministration de sertraline n'est pas recommandée avec les produits suivants

###### *Dépresseurs du SNC et alcool*

Une co-administration de sertraline à des sujets en bonne santé, à raison de 200 mg par jour, n'a pas augmenté les effets de l'alcool, de la carbamazépine, de l'halopéridol ou de la phénytoïne sur les performances cognitives et psychomotrices ; l'utilisation concomitante de sertraline et d'alcool est toutefois déconseillée.

###### *Autres médicaments sérotoninergiques*

Voir rubrique 4.4.

La prudence est également conseillée avec les opioïdes [p. ex. le fentanyl (utilisé en anesthésie générale ou dans le traitement de la douleur chronique), la buprénorphine] ainsi qu'avec d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris d'autres antidépresseurs sérotoninergiques, les amphétamines et les triptans).

#### Précautions particulières

##### Médicaments qui allongent l'intervalle QT

Le risque d'allongement de l'intervalle QTc et/ou d'arythmie ventriculaire (p. ex., TdP) peut être augmenté avec 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

Lors d'un essai contrôlé par placebo mené sur des volontaires normaux, la co-administration de sertraline et de lithium n'altérait pas la pharmacocinétique du lithium de façon significative, mais provoquait tout de même une exagération du tremblement par comparaison au placebo, ce qui trahit la possibilité d'une interaction pharmacodynamique. En cas de co-administration de sertraline et de lithium, il convient donc de surveiller correctement les patients.

##### Phénytoïne

Selon les conclusions d'un essai contrôlé par placebo mené sur des volontaires normaux, l'administration chronique de sertraline, 200 mg/jour, n'entraînerait pas d'inhibition cliniquement importante du métabolisme de la phénytoïne. Néanmoins, comme de fortes expositions à la phénytoïne ont été décrites chez des patients utilisant la sertraline, il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne après l'instauration d'une thérapie par sertraline et d'adapter correctement la posologie de la phénytoïne. Inversement, la co-administration de phénytoïne, un inducteur du CYP3A4 connu, peut entraîner une réduction des taux plasmatiques de sertraline. On ne peut exclure que d'autres inducteurs de la CYP3A4, par ex., le phénobarbital, la carbamazépine, le millepertuis, la rifampicine, ne puissent induire une réduction des taux plasmatiques de la sertraline.

##### Triptans

Depuis la commercialisation, de rares cas de faiblesse, d'hyperréflexie, d'incoordination, de confusion, d'anxiété et d'agitation ont été notifiés après une utilisation de sertraline et de sumatriptan. Des symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent également survenir sous d'autres produits de la même classe (triptans). Si un traitement concomitant par sertraline et des triptans se justifie cliniquement, il est conseillé d'observer correctement le patient (voir rubrique 4.4).

##### Warfarine

La co-administration de sertraline, 200 mg par jour, et de warfarine a provoqué une élévation faible mais statistiquement significative du temps de prothrombine, susceptible dans certains cas de perturber la valeur du RNI. Il convient donc de surveiller étroitement ce temps de prothrombine lors de l'instauration ou de l'arrêt d'une thérapie par sertraline.

##### Autres interactions médicamenteuses, digoxine, aténolol, cimétidine

La co-administration de cimétidine provoque une forte baisse de la clairance de la sertraline. L'importance clinique de cette modification est inconnue. La sertraline n'exerce aucun effet sur les propriétés bêtabloquantes de l'aténolol. Aucune interaction n'est observée entre la sertraline, 200 mg par jour, et la digoxine.

##### Médicaments affectant la fonction plaquettaire

Le risque d'hémorragie peut s'élever quand des médicaments qui agissent sur la fonction plaquettaire (p.

ex., AINS, acide acétylsalicylique et ticlopidine) ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'hémorragie sont administrés en concomitance avec des ISRS, y compris la sertraline (voir rubrique 4.4).

#### Inhibiteurs neuromusculaires

Les ISRS peuvent réduire l'activité cholinestérase plasmatique, entraînant un prolongement de l'action inhibitrice neuromusculaire du mivacurium ou d'autres inhibiteurs neuromusculaires.

#### Médicaments métabolisés par le cytochrome P450

La sertraline peut agir en tant qu'inhibiteur léger à modéré du CYP 2D6. L'administration chronique de sertraline, 50 mg par jour, s'est avérée élever de façon modérée (de 23 à 37% en moyenne) les taux plasmatiques à l'équilibre de la désipramine (marqueur de l'activité de l'isozyme CYP 2D6). Des interactions cliniquement pertinentes peuvent survenir avec d'autres substrats du CYP 2D6, dotés d'un indice thérapeutique étroit, comme les antiarythmiques de classe 1C tels que la propafénone et le flécaïnide, les ADT et les antipsychotiques classiques, en particulier aux doses élevées de sertraline.

La sertraline n'inhibe pas les CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 et CYP 1A2 de façon cliniquement significative. Cette affirmation est confirmée par des études d'interactions *in-vivo* portant sur des substrats du CYP3A4 (cortisol endogène, carbamazépine, terféndine, alprazolam), du CYP2C19 (diazépam) et du CYP2C9 (tolbutamide, glibenclamide et phénytoïne). Selon des études effectuées *in vitro*, le pouvoir d'inhibition du CYP 1A2 de la sertraline est minime ou nul.

La consommation de trois verres de jus de pamplemousse par jour a augmenté les taux plasmatiques de la sertraline d'environ 100% dans une étude avec permutation croisée réalisée chez huit sujets sains japonais. Dès lors, la consommation de jus de pamplemousse doit être évitée pendant un traitement par sertraline (voir rubrique 4.4).

Sur la base de l'étude d'interaction avec le jus de pamplemousse, on ne peut exclure que l'administration concomitante de sertraline et d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4, par exemple, les inhibiteurs de la protéase, le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole, la clarithromycine, la télichromycine et la néfazodone, se traduirait par des augmentations encore plus importantes de l'exposition à la sertraline. Cela concerne également les inhibiteurs modérés de la CYP3A4, par exemple, l'aprépitant, l'érythromycine, le fluconazole, le vérapamil et le diltiazem. La prise d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4 doit être évitée pendant un traitement par sertraline.

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

#### Métamizole

L'administration concomitante de sertraline avec le métamizole, qui est un inducteur d'enzymes métabolisant comme le CYP2B6 et le CYP3A4, peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de la 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 concentrations de médicament doivent être surveillés le cas échéant.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

On ne dispose d'aucune étude bien contrôlée portant sur la femme enceinte. D'abondantes données n'ont

cependant apporté aucune preuve d'induction de malformations congénitales sous l'action de la sertraline. Des études effectuées chez l'animal ont révélé des effets sur la reproduction, probablement dus à la toxicité de l'action pharmacodynamique du composé sur la mère et/ou à l'action pharmacodynamique directe du composé sur le fœtus (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de sertraline pendant la grossesse a été jugée responsable de l'apparition de symptômes compatibles avec une réaction de sevrage chez des nouveau-nés dont la mère avait été traitée par sertraline. Ce phénomène a également été observé sous d'autres antidépresseurs ISRS. La sertraline n'est pas recommandée pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme est tel que les avantages du traitement semblent l'emporter sur les risques éventuels.

Les nouveau-nés doivent être gardés en observation si l'utilisation de sertraline par la mère se poursuit dans les derniers stades de la grossesse, en particulier au cours du troisième trimestre. Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né après une telle utilisation : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, instabilité de la température, difficulté d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, énervement, irritabilité, léthargie, pleurs persistants, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes pourraient être dus à des effets sérotoninergiques ou à un phénomène de sevrage. Dans la majorité des cas, les complications commencent immédiatement ou peu après l'accouchement (< 24 heures).

Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, peut augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN). Le risque observé atteignait approximativement 5 cas pour 1 000 grossesses. Dans la population générale, on observe 1 à 2 cas de HPPN 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/IRSNA dans le mois précédant la naissance (voir rubriques 4.4, 4.8).

#### Allaitement

Les données publiées à propos des concentrations de sertraline dans le lait maternel montrent que de faibles quantités de sertraline et de son métabolite N-déméthylsertraline sont excrétées dans le lait. Les taux sériques observés chez les nourrissons étaient généralement négligeables à indétectables, à l'exception unique d'un nourrisson dont les concentrations sériques avoisinaient la moitié du taux maternel (sans entraîner toutefois d'effet notable sur la santé de l'enfant). A ce jour, aucun effet indésirable n'a été signalé sur la santé des enfants nourris par une mère traitée par sertraline, mais on ne peut exclure la possibilité d'un risque. L'utilisation par les mères qui allaitent n'est pas recommandée, sauf si le médecin juge que les avantages l'emportent sur les risques.

#### Fertilité

Les données animales n'ont pas montré d'effet de la sertraline sur les paramètres de la fertilité (voir rubrique 5.3).

Des rapports de cas humains avec certains ISRS ont montré qu'un effet sur la qualité du sperme est réversible.

On n'a pas jusqu'à présent observé d'impact sur la fertilité humaine.

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

Des études de pharmacologie clinique ont montré que la sertraline n'exerce aucun effet sur les performances psychomotrices. Il convient toutefois de mettre le patient en garde, car les médicaments psychotropes sont susceptibles d'altérer les aptitudes mentales ou physiques indispensables à l'exécution

des tâches potentiellement dangereuses comme la conduite d'une voiture ou l'utilisation de machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Les nausées constituent l'effet indésirable le plus fréquent. Dans le traitement du trouble d'anxiété sociale, une dysfonction sexuelle (incapacité d'éjaculer) est survenue chez 14% des hommes traités par sertraline contre 0% sous placebo. Ces effets indésirables dépendent de la dose et sont souvent de nature transitoire si le traitement est poursuivi.

Le profil d'effets indésirables communément constaté lors des études contrôlées par placebo et menées à double insu sur des patients atteints de TOC, de trouble panique, d'ESPT ou de trouble d'anxiété sociale, était similaire à celui observé lors des essais cliniques réalisés chez les patients déprimés.

Les effets indésirables listés dans le Tableau 1 ont été observés depuis la mise sur le marché (fréquence indéterminée) ainsi qu'au cours d'essais (ayant porté sur un total de 2 542 patients sous sertraline et 2 145 sous placebo) contrôlés par placebo et menés sur des patients qui souffraient de dépression, de TOC, de trouble panique, d'ESPT ou de trouble d'anxiété sociale.

Certains effets indésirables du médicament repris ci-après peuvent diminuer d'intensité et de fréquence en cas de poursuite du traitement et n'imposent généralement pas un arrêt de la thérapie.

##### Tableau listant les effets indésirables

Fréquence des effets indésirables observés dans les essais cliniques contrôlés par placebo portant sur des patients souffrant d'une dépression, d'un TOC, d'un trouble panique, d'un ESPT ou d'un trouble d'anxiété sociale. Méta-analyse et expérience acquise depuis la commercialisation (fréquence indéterminée).

Très fréquent	(≥1/10)
Fréquent	(≥1/100 à <1/10)
Peu fréquent	(≥1/1 000 à <1/100)
Rare	(≥1/10 000 à < 1/1 000)
Très rare	(<1/10 000)
Fréquence indéterminée	(la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Pharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, rhinite	Gastro-entérite, otite moyenne	Diverticulite <sup>§</sup>	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)			Néoplasie		
Affections hématologiques et du système lymphatique				Lymphadénopathie, leucopénie* <sup>§</sup> , thrombocytopénie* <sup>§</sup>	
Affections du système			Hypersensibilité*, allergies	Réaction anaphylactoïde*	

immunitaire			saisonniers*		
Affections endocriniennes			Hypothyroïdie*	Hyperprolactinémie*§, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique*§	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Perte d'appétit, augmentation de l'appétit*		Diabète sucré*, hypercholestérolémie, hypoglycémie*, Hyponatrémie*§, hyperglycémie*§	
Affections psychiatriques	Insomnie	Dépression*, dépersonnalisation, cauchemars, anxiété*, agitation*, nervosité, diminution de la libido*, bruxisme*	Idéation /comportement suicidaire, trouble psychotique*, hallucination*, agressivité*, humeur euphorique*, apathie, trouble de la pensée, paranoïa	Trouble de conversion*§, paroniria*§, dépendance médicamenteuse, somnambulisme, éjaculation précoce	
Affections du système nerveux	Étourdissements, somnolence, céphalées*	Paresthésies*, tremblements, hypertonie*, dysgueusie, trouble de l'attention, troubles des mouvements (y compris symptômes extrapyramidaux tels qu'hyperkinésie, hypertonie, dystonie, grincements de dents ou troubles de la marche).	Convulsions*, contractions musculaires involontaires*, troubles de la coordination, hyperkinésie*, amnésie, hypoesthésie*, trouble de l'élocution, étourdissements posturaux, syncope*, migraine*	Coma*, choréoathétose§, dyskinésie, hyperesthésie, troubles sensoriels, akathisie (voir rubrique 4.4), agitation psychomotrice*§ (voir rubrique 4.4), spasme cérébrovasculaire (notamment syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible et syndrome de Call-Fleming) *§, des signes et des symptômes associés au syndrome sérotoninergique* ou syndrome malin des neuroleptiques ont également été notifiés : certains cas associés à l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques notamment agitation, confusion, diaphorèse, diarrhées, fièvre, hypertension, rigidité et tachycardie§.	

Affections oculaires		Troubles visuels*	Mydriase*	Glaucome, problème lacrymal, scotomes, diplopie, photophobie, hyphéma*§, trouble de la vision anormale§, pupilles inégales*§	Maculopathie
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes*	Douleurs auriculaires		
Affections cardiaques		Palpitations*	Tachycardie*, affection cardiaque	Infarctus du myocarde*§, bradycardie, allongement de l'intervalle QTc* (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1), torsade de pointes*§ (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1)	
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur*	Hypertension*, bouffées vasomotrices, hématurie*, trouble du saignement (tels qu'hémorragie gastro-intestinale)*	Ischémie périphérique	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bâillements*	Bronchospasme*, dyspnée, épistaxis*	Laryngospasme, hyperventilation, pneumopathie interstitielle*§, pneumonie à éosinophiles*§, hypoventilation, stridor*§, dysphonie, hoquet	
Affections gastro-intestinales	Diarrhées, nausées, bouche sèche	Douleurs abdominales*, vomissements*, constipation*, dyspepsie, flatulences	Mélaena, problèmes dentaires, œsophagite, glossite, dysphagie, hémorroïdes, hypersécrétion salivaire, trouble au niveau de la langue, éructations	Pancréatite*§, émission de selles sanglantes, stomatite, ulcération de la langue, ulcérations buccales	Colite microscopique*
Affections hépatobiliaires				Troubles hépatiques fonctionnels, événements hépatiques graves (y compris hépatite, ictère et insuffisance hépatique)	
Affections de la		Éruption cutanée*,	Dermatite, œdème	Dermatite bulleuse,	

peau et du tissu sous-cutané		hyperhidrose	périorbitaire*, œdème du visage, purpura*, alopecie*, sueurs froides, sécheresse cutanée, urticaire*, prurit*	éruption cutanée folliculaire, anomalies de la texture des cheveux, odeur anormale de la peau, rares cas de réactions cutanées indésirables sévères : p. ex., syndrome de Stevens-Johnson* et syndrome de Lyell*§, angiœdème, photosensibilité§, réaction cutanée*§	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs dorsales, arthralgie*, myalgie	Crampes musculaires*, arthrose, faiblesse musculaire, secousses musculaires	Affection osseuse, rhabdomyolyse*§	Trismus*, trouble de type «déficit multiple en acyl-coenzyme A déshydrogénase (DMAD)»*
Affections du rein et des voies urinaires			Nycturie, rétention urinaire, polyurie, pollakiurie, troubles mictionnels, incontinence urinaire*	Oligurie, retard de la miction*	
Affections des organes de reproduction et du sein	Incapacité d'éjaculer	Dysfonction érectile, menstruations irrégulières*	Ménorragie, hémorragie vaginale, dysfonction sexuelle (voir rubrique 4.4), dysfonction sexuelle féminine (voir rubrique 4.4)	Vulvo-vaginite atrophique, balanoposthite*§, écoulement génital, priapisme*, galactorrhée*, gynécomastie*	Hémorragie du post-partum*§
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue*	Douleur thoracique*, malaise*, pyrexie*, asthénie*	Œdème périphérique*, frissons, soif, trouble de la marche*	Hernie, diminution de la tolérabilité du médicament	
Investigations		Prise de poids*	Élévation de l'alanine aminotransférase*, élévation de l'aspartate aminotransférase*, perte de poids*	Anomalies du sperme, augmentation du taux de cholestérol dans le sang*, valeurs anormales de tests cliniques de laboratoire, altération de la fonction plaquettaire*§	
Lésions, intoxications et complications		Lésion			

liées aux procédures					
Actes médicaux et chirurgicaux				Procédure de vasodilatation	
* Effet indésirable observé suite à la commercialisation du produit					
§ Cet événement a été rapporté pour la classe thérapeutique des ISRS et IRSNA (voir rubriques 4.4, 4.6).					
§ Fréquence de l'effet indésirable représentée par la limite supérieure estimée de l'intervalle de confiance à 95 %, au moyen de la « règle de trois »					

#### *Symptômes de sevrage observés à l'arrêt d'un traitement par sertraline*

L'arrêt de la sertraline (en particulier s'il est abrupt) entraîne fréquemment des symptômes de sevrage. Étourdissements, troubles sensoriels (y compris paresthésies), troubles du sommeil (y compris insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblement et céphalées sont les effets le plus souvent signalés. Généralement, ces événements sont légers à modérés et sont spontanément résolutifs ; ils peuvent toutefois être sévères et/ou se prolonger chez certains patients. Il est donc conseillé, quand le traitement par sertraline n'est plus indispensable, d'en réduire la dose de façon progressive (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### *Population âgée*

L'administration d'ISRS ou d'IRSN, y compris la sertraline, a été associée à des cas d'hyponatrémie cliniquement significative chez les patients âgés, qui sont peut-être plus exposés à ce risque (voir rubrique 4.4).

#### *Population pédiatrique*

Chez plus de 600 patients pédiatriques traités par sertraline, le profil global des effets indésirables s'est révélé globalement similaire à celui observé lors des études menées sur les adultes. Les effets indésirables suivants proviennent d'essais contrôlés (n = 281 patients traités par sertraline):

*Très fréquent (≥1/10):* céphalées (22%), insomnie (21%), diarrhées (11 %) et nausées (15%).

*Fréquent (≥1/100 à <1/10):* douleurs thoraciques, manie, pyrexie, vomissements, anorexie, labilité émotionnelle, agressivité, agitation, nervosité, trouble de l'attention, étourdissements, hyperkinésie, migraine, somnolence, tremblement, trouble visuel, bouche sèche, dyspepsie, cauchemars, fatigue, incontinence urinaire, éruption cutanée, acné, épistaxis, flatulences.

*Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100):* allongement de l'espace QT de l'ECG (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1), tentative de suicide, convulsions, trouble extrapyramidal, paresthésies, dépression, hallucinations, purpura, hyperventilation, anémie, troubles hépatiques fonctionnels, élévation de l'alanine aminotransférase, cystite, herpès simplex, otite externe, douleurs auriculaires, douleurs oculaires, mydriase, malaise, hématurie, éruption cutanée pustuleuse, rhinite, lésions, perte de poids, secousses musculaires, rêves anormaux, apathie, albuminurie, pollakiurie, polyurie, douleurs mammaires, troubles menstruels, alopecie, dermatite, affection cutanée, odeur anormale de la peau, urticaire, bruxisme, bouffées vasomotrices.

*Fréquence indéterminée :* énurésie

#### *Effets de classe*

Des études épidémiologiques, essentiellement conduites chez des patients âgés de 50 ans et plus, indiquent un risque accru de fractures chez les patients traités par ISRS et ATC. Le mécanisme responsable de ce risque est inconnu.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé,

www.afmps.be, Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@fagg-afmps.be.

## 4.9 Surdosage

### *Toxicité*

La sertraline présente une large marge de sécurité en fonction de la population de patients et/ou des médicaments concomitants. Des décès ont été rapportés dans des cas de surdosage de sertraline, lorsque le médicament était pris seul ou en association avec d'autres médicaments et/ou avec de l'alcool. Tout surdosage doit donc faire l'objet d'une prise en charge médicale énergique.

### *Symptômes*

Les symptômes de surdosage comprennent les effets indésirables dus à la sérotonine, tels que somnolence, troubles gastro-intestinaux (p. ex., les nausées et les vomissements), tachycardie, tremblement, agitation et étourdissements. Des comas ont été signalés, bien que moins fréquemment.

Des cas d'allongement de l'intervalle QTc / de torsade de pointes ont été rapportés suite à un surdosage de sertraline ; par conséquent, il sera recommandé d'établir un suivi de l'ECG dans tous les cas d'ingestion de doses excessives de sertraline (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1).

### *Prise en charge*

On ne dispose pas d'antidote spécifique à la sertraline. Il est recommandé d'établir et de préserver la perméabilité des voies respiratoires et, si nécessaire, et d'assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. L'administration de charbon activé, éventuellement associée à celle d'un purgatif, peut être aussi ou plus efficace qu'un lavage gastrique et doit être envisagée lors du traitement des surdosages. L'induction de vomissements n'est pas recommandée. Un suivi des paramètres vitaux, cardiaques notamment (p. ex., ECG), est également recommandé et doit s'accompagner de mesures générales de soutien et de traitement des symptômes. Étant donné l'ampleur du volume de distribution de la sertraline, la diurèse forcée, la dialyse, l'hémo perfusion et l'exsanguino-transfusion ont peu de chances de s'avérer bénéfiques.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

### Mécanisme d'action

La sertraline est un inhibiteur puissant et spécifique de la capture neuronale de la sérotonine (5 HT) in vitro, ce qui renforce les effets de la 5-HT chez les animaux. Son action sur la recapture neuronale de la noradrénaline et la dopamine est très faible. Aux doses cliniques, la sertraline bloque la capture de la sérotonine dans les plaquettes humaines. Elle est dépourvue d'activité stimulante, sédatrice ou anticholinergique ou de cardiotoxicité chez les animaux. Dans des études contrôlées menées sur des volontaires normaux, la sertraline ne provoquait pas de sédation et ne perturbait pas les performances psychomotrices. Du fait de ses propriétés d'inhibition sélective de la capture de la 5-HT, la sertraline ne renforce pas l'activité catécholaminergique. Elle ne présente aucune affinité pour les récepteurs muscariniques (cholinergiques), sérotoninergiques, dopaminergiques, adrénergiques, histaminergiques, GABA-ergiques et benzodiazépiniques. L'administration chronique de sertraline à des animaux a été associée à une baisse du nombre de récepteurs cérébraux de la noradrénaline, comme c'est également le

cas sous d'autres médicaments antidépresseurs et anti-obsessionnels cliniquement efficaces.

La sertraline ne s'est pas révélée capable de provoquer un abus. Dans une étude randomisée, contrôlée par placebo, menée à double insu et portant sur le risque comparé d'abus de sertraline, d'alprazolam et de D-amphétamine chez l'être humain, la sertraline ne produisait pas d'effets subjectifs positifs, susceptibles de trahir une possibilité d'abus. En revanche, les sujets estimaient que l'alprazolam et la D-amphétamine étaient significativement plus puissants que le placebo sur les plans de l'attirance pour le médicament, le sentiment d'euphorie et le risque d'abus. La sertraline ne produisait ni la stimulation et l'anxiété associées à la D-amphétamine ni la sédation et le handicap psychomoteur associés à l'alprazolam. D'autre part, elle ne renforce pas la consommation de cocaïne par les singes rhésus entraînés à s'en auto-administrer, et elle ne peut pas non plus se substituer de façon certaine à la D-amphétamine ou au pentobarbital chez les singes rhésus.

### Efficacité et sécurité cliniques

#### *Trouble dépressif majeur*

Une étude ambulatoire a été menée sur des patients déprimés qui avaient répondu à l'administration de sertraline, 50 à 200 mg/jour, à l'issue de la phase ouverte initiale de 8 semaines de traitement. Ces patients (n = 295) étaient ensuite randomisés pour poursuivre, en double aveugle et pendant 44 semaines, la prise de sertraline, 50-200 mg/jour, ou d'un placebo. Le taux de rechute constaté sous sertraline s'est révélé statistiquement inférieur à celui observé sous placebo. Les patients ayant été jusqu'au bout de l'étude utilisaient une posologie moyenne de 70 mg/jour. Le pourcentage de répondeurs (définis comme les patients ne connaissant pas de rechute) étaient de 83,4% et 60,8% dans les bras sertraline et placebo, respectivement.

#### *État de stress post-traumatique (ESPT)*

L'étude de l'ensemble des données des 3 études portant sur l'ESPT dans la population générale a révélé un plus faible taux de réponse chez les hommes que chez les femmes. Dans les deux essais positifs menés sur la population générale, le taux de réponse à la sertraline par comparaison au placebo était similaire chez les hommes et les femmes (femmes : 57,2% contre 34,5% ; hommes : 53,9% contre 38,2%). Étant donné que le nombre de patients masculins et féminins compris dans l'ensemble des essais menés sur la population générale était de 184 et 430, respectivement, les résultats obtenus chez les femmes sont plus robustes. Par ailleurs, les hommes étaient associés à d'autres variables de départ (plus d'abus de substances, durée plus longue, source du trauma, etc.), corrélées à une diminution de l'effet.

#### *Électrophysiologie cardiaque*

Dans le cadre d'une étude spécifique et approfondie de l'intervalle QTc, menée à l'état d'équilibre à des expositions suprathérapeutiques chez des volontaires sains (traités avec 400 mg/jour, soit deux fois la dose quotidienne maximale recommandée), la limite supérieure de l'IC à 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 réponses 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 la base du modèle exposition-réponse, le seuil pour un allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTcF (c'est-à-dire pour l'IC à 90 % destiné à dépasser 10 msec) est au moins 2,6 fois plus grand que la  $C_{max}$  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).

#### *Le TOC en pédiatrie*

L'innocuité et l'efficacité de la sertraline (50-200 mg/jour) ont été examinées lors du traitement ambulatoire d'enfants (6 à 12 ans) et d'adolescents (13 à 17 ans) non déprimés mais présentant un trouble obsessionnel-compulsif (TOC). Après une période initiale d'administration d'un placebo en simple

aveugle pendant une semaine, les patients étaient répartis au hasard entre deux groupes pour être traités pendant douze semaines, soit par une dose souple de sertraline soit par un placebo. Les enfants (6 à 12 ans) commençaient par une prise de 25 mg. Les patients randomisés dans le groupe sertraline bénéficiaient d'une amélioration significativement supérieure à celle observée sous placebo sur les échelles CY-BOCS (Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale) ( $p = 0,005$ ), NIMH Global Obsessive Compulsive Scale ( $p = 0,019$ ) et CGI Improvement ( $p = 0,002$ ). On constatait en outre une tendance au progrès plus fort dans le groupe sertraline que dans le groupe placebo sur l'échelle CGI-S (CGI Severity) ( $p = 0,089$ ). En ce qui concerne l'échelle CY-BOCS, les scores moyens de départ et les modifications moyennes de ces scores de départ étaient de  $22,25 \pm 6,15$  et  $-3,4 \pm 0,82$ , respectivement, dans le groupe placebo, et atteignaient  $23,36 \pm 4,56$  et  $-6,8 \pm 0,87$ , respectivement, dans le groupe sertraline. Dans une analyse post hoc, les répondeurs, définis comme les patients qui présentaient une diminution de leurs scores CY-BOCS (principale mesure de l'efficacité) égale ou supérieure à 25% entre le début et la fin de l'étude, constituaient 53% de l'effectif traité par sertraline contre 37% sous placebo ( $p = 0,03$ ).

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

#### Population pédiatrique

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

#### Étude de sécurité 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 à long terme du traitement par la sertraline (avec et sans psychothérapie) par rapport à une psychothérapie sur 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 trouble obsessionnel compulsif, 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 (*Behaviour Rating Inventory of Executive Function*, 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) des 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 l'administration orale d'une dose quotidienne de 50 à 200 mg pendant 14 jours, les concentrations plasmatiques maximales de sertraline s'observent 4,5 à 8,4 heures après la prise quotidienne du médicament. La nourriture ne modifie pas significativement la biodisponibilité des comprimés de sertraline.

### *Distribution*

Environ 98% de la portion circulante du médicament sont liés aux protéines plasmatiques.

#### *Biotransformation*

La sertraline subit un intense métabolisme hépatique de premier passage. Sur la base de données cliniques et de données *in vitro*, on peut conclure que la sertraline est métabolisée par de multiples voies comportant les CYP3A4, CYP2C19 (voir rubrique 4.5) et CYP2B6. La sertraline et son principal métabolite, la déméthylsertraline, sont également des substrats de la glycoprotéine P *in vitro*.

#### *Elimination*

La demi-vie moyenne de la sertraline avoisine les 26 heures (fourchette comprise entre 22 et 36 heures). Conformément à la demi-vie d'élimination terminale, on observe un quasi-doublement de l'accumulation jusqu'à l'obtention des concentrations à l'équilibre après une semaine d'administration unique quotidienne. La demi-vie de la N-déméthylsertraline oscille entre 62 et 104 heures. La sertraline et la N-déméthylsertraline sont, toutes deux, intensément métabolisées chez l'homme, et les métabolites qui en résultent sont excrétés dans les fèces et l'urine en proportions égales. Seule une faible quantité (< 0,2%) de sertraline inchangée passe dans l'urine.

#### *Linéarité/non-linéarité*

La sertraline présente une pharmacocinétique proportionnelle à la dose entre 50 et 200 mg.

#### Pharmacocinétique au sein de groupes spécifiques de patients

##### *Patients pédiatriques atteints de TOC*

La pharmacocinétique de la sertraline a été étudiée chez 29 patients pédiatriques âgés de 6 à 12 ans et 32 adolescents âgés de 13 à 17 ans. Ces patients sont passés progressivement à une dose quotidienne de 200 mg en 32 jours ; la dose de départ et les incréments étaient de 25 mg ou de 50 mg. Ces deux schémas d'adaptation, à 25 ou 50 mg, se sont révélés également bien tolérés. À l'état d'équilibre obtenu sous 200 mg, les taux plasmatiques de sertraline observés dans le groupe des 6 à 12 ans étaient environ 35% et 21% plus élevés que dans les groupes des 13 à 17 ans et des adultes témoins, respectivement. Aucune différence significative n'était constatée entre les garçons et les filles sur le plan de la clairance. Une dose de départ et des paliers d'ajustement faibles de 25 mg sont dès lors recommandés chez les enfants, surtout en cas de faible poids corporel. Les doses utilisées chez les adolescents pourraient être adaptées comme chez les adultes.

##### *Adolescents et personnes âgées*

Le profil pharmacocinétique constaté chez les adolescents ou les personnes âgées ne diffère pas significativement de celui observé chez les adultes âgés de 18 à 65 ans.

##### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients qui présentent des lésions hépatiques, la demi-vie de la sertraline est allongée, et l'ASC est triplée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

##### *Insuffisance rénale*

On n'a pas constaté d'accumulation significative de sertraline chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère.

#### Pharmacogénomique

Les taux plasmatiques de sertraline ont été environ 50% plus élevés chez les métaboliseurs lents du CYP2C19 que chez les métaboliseurs rapides. La signification clinique n'est pas claire, et les patients doivent faire l'objet d'une titration basée sur la réponse clinique.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études portant sur la toxicité sur la reproduction des animaux n'ont pas révélé d'indices de tératogénicité ni de réactions indésirables sur la fertilité des mâles. La fœtotoxicité observée était probablement en relation avec la toxicité pour la mère. La survie postnatale et le poids corporel de la progéniture n'étaient réduits que pendant les premiers jours suivant la naissance. D'après certains indices, la mortalité postnatale précoce était due à l'exposition in utero après le 15<sup>e</sup> jour de grossesse. Les retards du développement postnatal constatés dans les portées exposées étaient probablement dus aux effets sur les mères et ne permettent donc pas de craindre un tel risque chez l'homme.

Les données animales relatives à des rongeurs et des non-rongeurs ne révèlent pas d'effet sur la fertilité.

#### *Études sur animaux juvéniles*

Dans une étude de toxicologie juvénile sur des rats, la sertraline a été administrée par voie orale à des rats mâles et femelles du 21<sup>e</sup> au 56<sup>e</sup> jour post-natal (à des doses de 10, 40 ou 80 mg/kg/jour), avec une phase de récupération sans traitement jusqu'au 196<sup>e</sup> 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  $\geq 10$  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<sup>e</sup> au 56<sup>e</sup> 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**

#### *Noyaux des comprimés*

Cellulose microcristalline  
Hydrogénophosphate de calcium dihydraté  
Hydroxypropylcellulose  
Glycolate d'amidon sodique (type A)  
Stéarate de magnésium

#### *Pelliculage*

Hypromellose  
Talc  
Dioxyde de titane (E 171)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes (Al/PVC)

Tailles des conditionnements : 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 98, 100.

Piluliers en polyéthylène avec bouchon à vis inviolable/fermeture à vis (polyéthylène/polypropylène)

Tailles des conditionnements : 30, 50, 100, 250, 300, 500.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Sandoz nv/sa  
Hermeslaan 1H  
1831 Machelen

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

*Sertraline Sandoz 50 mg comprimés pelliculés*

PE-pilulier : BE270261

Al/PVC plaquette : BE270252

*Sertraline Sandoz 100 mg comprimés pelliculés*

PE-pilulier : BE270286

Al/PVC plaquette : BE270277

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

Date de première autorisation : 24 janvier 2005

Date de dernier renouvellement : 14 novembre 2008

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

Date de mise à jour du texte : 10/2025

Date d'approbation du texte : 12/2025