ANSM - Mis à jour le : 04/08/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SERTRALINE TEVA 25 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sertraline..... 25 mg
sous forme de chlorhydrate de sertraline

Pour une gélule

Excipient à effet notoire : lactose.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

La sertraline est indiquée dans le traitement de :

- Episodes dépressifs majeurs.
- Prévention des récidives 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 Anxiété Sociale.
- Etat de stress post-traumatique (ESPT).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La sertraline doit être administrée une fois par jour, le matin ou le soir.
Les gélules de sertraline doivent être administrées pendant le repas.

Traitement initial

Dépression et TOC

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

Trouble panique, ESPT et Trouble Anxiété Sociale

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

Adaptation posologique

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

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

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

Entretien

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

Dépression

Un traitement à plus long terme peut également être approprié pour la prévention des récidives d'épisodes dépressifs majeurs (EDM). Dans la majorité des cas, la dose recommandée pour la prévention des récidives 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).

Utilisation chez le sujet âgé

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

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique

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

Utilisation en cas d'insuffisance rénale

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

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

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

4.3. Contre-indications

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

Un traitement concomitant par inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiqué en raison du risque de syndrome sérotoninergique avec des symptômes tels qu'agitation, tremblement et hyperthermie. Le traitement par la 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 d'IMAO irréversible ou 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 tels que le Syndrome Sérotoninergique (SS) ou le Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN) a été rapporté avec les ISRS, dont la sertraline. Le risque de SS ou de SMN avec les ISRS est augmenté en cas d'utilisation simultanée d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris d'autres antidépresseurs sérotoninergiques, la buprénorphine et les triptans), de médicaments qui affectent le métabolisme de la sérotonine (y compris les IMAO tel que le bleu de méthylène), d'antipsychotiques et d'autres antagonistes dopaminergiques, et avec les opioïdes.

Une surveillance de ces patients devra être assurée afin de détecter l'apparition de signes et symptômes de SS ou SMN (voir rubriques 4.3 et 4.5).

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 le tryptophane, la fenfluramine ou les agonistes de la 5-HT, ou encore un médicament de phytothérapie tel que le millepertuis (*Hypericum perforatum*) doit être effectuée avec précaution, et même évitée dans la mesure du possible, à cause du risque d'interaction pharmacodynamique.

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

Des cas d'allongement de l'intervalle QTc et de torsade de pointes (TdP) ont été observés lors de l'utilisation de la sertraline après sa commercialisation. Dans la plupart des cas, les patients présentaient d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc / de TdP. Par conséquent, la sertraline doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc et en cas d'association avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QTc (voir rubriques 4.5 et 5.1). Il est nécessaire de corriger toute anomalie électrolytique (notamment hypokaliémie) avant de débuter un traitement par la sertraline.

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 devront 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 débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements 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) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et, si ces symptômes survenaient, de prendre immédiatement un avis médical.

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 en particulier à l’initiation du traitement. La sécurité à long terme relative au développement cognitif, émotionnel, physique et pubertaire des enfants et adolescents âgés de 6 à 16 ans a été évaluée dans une étude observationnelle à long terme pendant 3 ans maximum (voir rubrique 5.1). Quelques cas de retard de croissance et de puberté ont été rapportés après la commercialisation. La pertinence clinique et la causalité ne sont néanmoins pas clairement définies (voir rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique correspondantes).

Le médecin devra exercer une surveillance des patients pédiatriques poursuivant un traitement à long terme pour détecter toute anomalie de croissance et de développement.

Saignements anormaux/hémorragies

Des saignements anormaux ont été rapportés avec les ISRS se manifestant par des saignements cutanés (ecchymoses et purpura) ainsi que d'autres événements hémorragiques

tels qu'hémorragie gastro-intestinale ou gynécologique, pouvant être fatale. La prudence est de mise chez les patients traités par ISRS, en particulier en cas d'utilisation concomitante de médicaments connus pour affecter la fonction plaquettaire (par exemple, anticoagulants, antipsychotiques atypiques et phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, acide acétylsalicylique et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)), ainsi que chez les patients présentant des antécédents de troubles hémorragiques (voir rubrique 4.5).

Les ISRS et IRSNA 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 IRSNA, 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 IRSNA. De même, les patients traités par des diurétiques ou qui présentent une déplétion volumique d'autre origine présentent un risque aggravé (voir le paragraphe « 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/mn) ou une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine = 10 - 29 mL/mn), les paramètres pharmacocinétiques après des doses multiples (ASC0-24 ou C_{max}) n'ont pas été significativement différents par rapport aux contrôles. La posologie de la sertraline ne nécessite pas d'adaptation en fonction du degré d'insuffisance rénale.

Utilisation chez le sujet âgé

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

Les ISRS ou les IRSNA, 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 le paragraphe « Hyponatrémie » dans la rubrique 4.4).

Diabète

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

Pamplemousse (jus et fruit)

L’administration de la sertraline avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Interférence avec les tests de dépistage urinaire

Des cas de faux positifs lors de tests de dépistage urinaire aux benzodiazépines, par méthode immuno-sérologique ont été rapportés chez des patients prenant de la sertraline, du fait du manque de spécificité de ces tests. Les résultats faussement positifs peuvent subsister plusieurs jours après l'arrêt du traitement par la sertraline. Des tests de confirmation par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse permettront de distinguer la sertraline des benzodiazépines.

Glaucome à angle fermé

Les ISRS dont la sertraline peuvent avoir un effet sur la taille de la pupille à l'origine d'une mydriase.

Cet effet mydriatique peut entraîner un rétrécissement de l'angle de l'œil résultant en une pression intra-oculaire élevée et en un glaucome à angle fermé, principalement chez les patients prédisposés. La sertraline devra par conséquent être utilisée avec précaution chez les patients ayant un glaucome à angle fermé ou ayant 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) (IRSNA) 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/IRSNA ont été rapportés.

Excipients

Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

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

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

Associations contre-indiquées

+ Inhibiteurs de la monoamine oxydase

IMAO irréversibles

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.

Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par l'antidépresseur sérotoninergique, et d'au moins une semaine entre l'arrêt de l'antidépresseur sérotoninergique et le début.

IMAO irréversibles non sélectifs (sélégiline)

La sertraline ne doit pas être utilisée en association avec les IMAO irréversibles, comme la sélégiline. Le traitement par la sertraline ne doit pas être débuté dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par un IMAO irréversible. Le traitement par la sertraline doit être interrompu au

moins 7 jours avant le début d'un traitement par un IMAO irréversible (voir rubrique 4.3).

Inhibiteur réversible sélectif de la MAO (moclobémide)

En raison du risque de syndrome sérotoninergique, 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-A réversibles, y compris linézolide et bleu de méthylène

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite.

Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.

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 exemple le bleu de méthylène) et initié un traitement par la sertraline ou ayant récemment stoppé un traitement par la sertraline avant initiation d'un traitement par un IMAO. Ces réactions ont inclus : des tremblements, myoclonies, diaphorèse, nausées, vomissements, bouffées vasomotrices, étourdissements et hyperthermie, avec caractéristiques similaires à un syndrome malin des neuroleptiques, crises convulsives et décès.

+ Pimozide

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

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).

Associations déconseillées

+ 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

Les médicaments sérotoninergiques, tels que la buprénorphine, utilisés concomitamment avec la sertraline peuvent augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir rubrique 4.4).

Voir également la section Syndrome Sérotoninergique (SS) – (fentanyl et ses analogues, tramadol, tapentadol, mépéridine, méthadone, pentazocine).

La prudence est également conseillée lors de l'utilisation d'opioïdes (par exemple le fentanyl (utilisé en anesthésie générale ou dans le traitement de la douleur chronique)), et d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris d'autres antidépresseurs sérotoninergiques, les triptans).

+ Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, dabrafénib, éfavirenz, enzalutamide, eslicarbazépine, fosphénytoïne, névirapine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine)

Risque d'inefficacité du traitement antidépresseur.

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 la sertraline, il est recommandé que les concentrations plasmatiques de phénytoïne soient surveillées au début du traitement par la sertraline et d'adapter la dose de phénytoïne de manière appropriée.

En outre, l'administration concomitante de phénytoïne, un inducteur connu du CYP3A4, peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de sertraline.

+ Pamplemousse (jus et fruit)

Augmentation parfois importante des concentrations de l'antidépresseur chez certains patients par diminution de son métabolisme intestinal.

La prise de trois verres de jus de pamplemousse par jour a augmenté les taux plasmatiques de sertraline d'environ 100 % dans une étude croisée sur huit sujets sains japonais.

L'interaction avec les autres inhibiteurs du CYP3A4 n'a pas été établie. Par conséquent, la consommation de jus de pamplemousse doit être évitée pendant le traitement par la sertraline (voir rubrique 4.4).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Lithium

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

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.

+ Anticoagulants oraux (dont la warfarine)

Augmentation du risque hémorragique.

Surveillance clinique et, le cas échéant, contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant la durée de l'association et à son arrêt.

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.

+ Cobimétinib

Augmentation du risque hémorragique. Surveillance clinique.

+ Antidépresseurs imipraminiques

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'antidépresseur imipraminique avec risque de convulsions et augmentation des effets indésirables.

Surveillance clinique accrue et, si nécessaire, adaptation posologique.

+ Métamizole

L’association de sertraline avec du métamizole, qui est un inducteur des enzymes métabolisantes dont le CYP2B6 et le CYP3A4, peut causer une diminution des concentrations plasmatiques de sertraline avec une diminution potentielle de l’efficacité clinique. Par conséquent, il est recommandé de faire preuve de prudence lorsque du métamizole et de la sertraline sont administrés concomitamment ; la réponse clinique et/ou les concentrations de médicament doivent être surveillés de façon appropriée.

+ Médicaments métabolisés par le cytochrome P450

La sertraline peut avoir des effets faibles-modérés d'inhibition du CYP 2D6.

L’administration chronique de sertraline 50 mg une fois par jour a entraîné une augmentation modérée (en moyenne de 23 % à 37 %) des concentrations plasmatiques de désipramine à l’état d’équilibre (un marqueur d’activité de l’isoenzyme CYP 2D6).

Des interactions cliniques significatives peuvent survenir avec d'autres substrats du CYP 2D6 présentant une marge thérapeutique étroite comme les anti-arythmiques de classe 1C tels que la propafénone et la flécaïnide, les antidépresseurs tricycliques et les antipsychotiques typiques, en particulier avec les doses les plus élevées de sertraline.

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

Des études *in vitro* ont indiqué que la sertraline n’avait que peu ou pas de pouvoir inhibiteur sur l’isoenzyme CYP 1A2.

En se basant sur l'étude d'interaction avec le jus de pamplemousse, il ne peut être exclu que l'administration concomitante de la sertraline avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que les inhibiteurs des protéases, le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole, la clarithromycine, la télithromycine et la néfazodone, puisse entraîner une exposition accrue de la sertraline. Cela concerne également les inhibiteurs modérés du CYP3A4, tels que l'aprépitant, l'érythromycine, le fluconazole, le vérapamil et le diltiazem. L’administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée au cours du traitement par la sertraline.

Il ne peut être exclu que les inducteurs du CYP3A4, par exemple le phénobarbital, la carbamazépine, le millepertuis et la rifampicine, puissent causer une diminution des concentrations plasmatiques en sertraline.

Les concentrations plasmatiques de sertraline sont majorées d’environ 50 % chez les métaboliseurs lents du CYP 2C19 par rapport aux métaboliseurs rapides (voir rubrique 5.2). L’interaction avec les inhibiteurs puissants du CYP 2C19, tels que l'oméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole, le rabéprazole, la fluoxétine, la fluvoxamine, ne peut être exclue.

+ Médicaments allongeant l’intervalle QT

Le risque d’allongement de l’intervalle QTc et/ou d’arythmies ventriculaires (par exemple torsade de pointes (TdP)) est augmenté en cas d’association avec d’autres médicaments qui allongent l’intervalle QTc (par exemple certains antipsychotiques et antibiotiques) (voir rubrique 4.4 – Mises en garde spéciales et précautions d’emploi).

+ Millepertuis

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

Associations à prendre en compte

+ Cyproheptadine

Risque de diminution de l'efficacité de l'antidépresseur.

+ IMAO-B

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

+ Tramadol

Risque d'apparition de convulsions et/ou d'un syndrome sérotoninergique.

+ Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène

Risque accru de convulsions.

+ Autres médicaments hyponatrémiants

Majoration du risque d'hyponatrémie.

+ Autres médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique

Risque d'apparition ou de majoration d'un syndrome sérotoninergique en cas d'association de ces médicaments.

+ Médicaments affectant la fonction plaquettaire (dont acide acétylsalicylique et anti-inflammatoires non stéroïdiens)

Majoration du risque hémorragique.

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

+ Orlistat

Risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat.

+ Triptans

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

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).

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 la 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 ont suggéré que l'utilisation des ISRS durant la grossesse, plus particulièrement en fin de grossesse, peuvent accroître le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante chez le nouveau-né (HTAP). Le risque observé a été d'environ 5 cas pour 1 000 grossesses. Dans la population générale 1 ou 2 cas d'hypertension artérielle pulmonaire persistante surviennent 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).

Une méthode fiable de contraception doit être utilisée chez la femme en âge de procréer lorsqu'un traitement avec la sertraline lui est prescrit.

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 révélé que la sertraline modifiait les paramètres de fertilité (voir rubrique 5.3).

Des cas rapportés chez l'homme traité par ISRS ont montré que l'effet sur la qualité du sperme est réversible.

L'impact sur la fertilité humaine n'a pas été observé à ce jour.

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 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 observé au cours des études en double aveugle contrôlées par placebo, effectuées chez les patients atteints de TOC, de trouble panique, d’ESPT et de trouble 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 indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)) et des études cliniques contrôlées par placebo (portant sur un total de 2 542 patients sous sertraline et de 2 145 patients sous placebo) portant sur la dépression, le TOC, le trouble panique, l’ESPT et le trouble 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 anxiété sociale. Analyse groupée et expérience post-commercialisation.

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 (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations					
	Infection du tractus respiratoire supérieur, rhinite, pharyngite.	Gastro-entérite, otite moyenne.	Diverticulite		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)					
		Néoplasme?.			
Affections hématologiques et du système lymphatique					
			Lymphadénopathie, leucopénie, thrombocytopénie.		
Affections du système immunitaire					
		Hypersensibilité	Réaction anaphylactoïde		Allergie
Affections endocriniennes					
		Hypothyroïdie	Hyperprolactinémie, sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique.		
Troubles du métabolisme et de la nutrition					

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 (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
	Diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit*.		Diabète sucré, hyper-cholestérolémie, hypoglycémie, hyponatrémie, hyperglycémie.		
Affections psychiatriques					
Insomnie (19 %).	Dépression*, dépersonna-lisation, cauchemars, anxiété*, agitation*, nervosité, diminution de la libido*, bruxisme.	Hallucinations*, agressivité*, humeur euphorique*, apathie, pensées anormales, paranoïa, idées/comportement suicidaires***, trouble psychotique*.	Trouble de conversion, toxicomanie, somnambulisme, éjaculation précoce, rêves morbides.		
Affections du système nerveux					
Somnolence (13 %), sensations vertigineuses (11 %), maux de tête (21 %)*.	Paresthésies*, hypertonie, tremblements, dysgueusie, trouble de l'attention, perturbation des mouvements (y compris symptômes extrapyramidaux, notamment hyperkinésie, hypertonie, dystonie, grincements de dents ou troubles de la marche).	Convulsions*, contractions musculaires involontaires*, coordination anormale, hyperkinésie, amnésie, hypoesthésie*, troubles du langage, vertiges orthostatiques, syncope, migraine*.	Coma*, choréoathétose, dyskinésie, hyperesthésie, troubles sensoriels, akathisie et agitation psychomotrice (voir rubrique 4.4), spasmes cérébro-vasculaires (y compris un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible et un syndrome de Call-Fleming), 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.		
Affections oculaires					

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 (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
	Troubles visuels.	Mydriase*.	Glaucome, trouble de la sécrétion lacrymale, scotome, diplopie, photophobie, hyphéma, troubles de la vision, pupilles inégales.		Maculopathie.
Affections de l'oreille et du labyrinthe					
	Acouphènes*.	Douleur auriculaire.			
Affections cardiaques					
	Palpitations*.	Tachycardie*, troubles cardiaques.	Infarctus du myocarde, bradycardie, allongement de l'intervalle QTc , (voir rubrique 4.4 ; 4.5) torsade de pointes (voir rubrique 4.4 ; 4.5).		
Affections vasculaires					
	Bouffées de chaleur*.	Hypertension*, bouffées vasomotrices, hématurie, saignements anormaux (notamment saignement gastro-intestinal).	Ischémie périphérique.		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					
	Bâillement*.	Bronchospasme*, épistaxis, dyspnée.	Laryngospasme, hyperventilation, hypoventilation, stridor, dysphonie, hoquet, pneumopathie interstitielle, pneumonie éosinophile§.		
Affections gastro-intestinales					
Diarrhée (18 %), sécheresse buccale (14 %), nausées (24 %).	Douleur abdominale*, vomissements*, constipation* dyspepsie, flatulences.	Œsophagite, dysphagie, hémorroïdes, hypersécrétion salivaire, pathologie de la langue, éructations, glossite, méléna, pathologie des dents.	Rectorragie, stomatite, ulcérations de la langue, ulcérations buccales, pancréatite.		Colite microscopique.
Affections hépatobiliaires					

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 (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
			Anomalies de la fonction hépatique, effets hépatiques sévères (notamment hépatite, ictère et insuffisance hépatique).		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
	Eruption cutanée*, hyperhidrose.	Œdème périorbital*, œdème du visage, purpura*, alopécie*, sueurs froides, sécheresse de la peau, urticaire*, prurit, dermatite.	Rares notifications de réactions indésirables cutanées graves : par exemple le syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell, angio-œdème, photosensibilité, réaction cutanée, dermatite bulleuse, éruption 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?.		Trouble de type «déficit multiple en acyl-coenzyme A déshydrogénase (DMAD)»*
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 (14 %).	Trouble de l'érection, irrégularités menstruelles.	Hémorragie vaginale, ménorragie, dys-fonctionnement sexuel féminin, dysfonctionnement sexuel.	Vulvo- vaginite atrophique, balanoposthite, écoulement génital, priapisme*, galactorrhée*, gynécomastie.		Hémorragie du post-partum****.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration					
Fatigue (10 %)*.	Douleur thoracique*, malaise, pyrexie*, asthénie*.	Œdème périphérique, frissons, soif, trouble de la marche.	Hernie, diminution de la tolérance au médicament.		
Investigations					

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 (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
	Augmentation du poids*.	Augmentation de l'alanine aminotransférase*, augmentation de l'aspartate aminotransférase*, diminution du poids*.	Augmentation du cholestérol sanguin, anomalies du sperme, anomalies des paramètres biologiques, altération de la fonction plaquettaire.		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures					
	Blessure.				
Actes médicaux et chirurgicaux					
			Procédure de vasodilatation.		

Si des événements indésirables surviennent au cours d'une dépression, d'un TOC, d'un trouble panique, d'un ESPT ou d'un trouble anxiété sociale, le terme organique est reclassé par terme organique des études sur la dépression.

? Un cas de néoplasie a été notifié chez un patient traité par la sertraline contre aucun cas dans le bras placebo.

? Ces événements indésirables sont uniquement survenus au cours de l'expérience post-commercialisation.

* Effets indésirables identifiés après la mise sur le marché.

** Le dénominateur utilise le nombre de patients globalement pour un sexe : sertraline (1 118 hommes, 1424 femmes) ; placebo (926 hommes, 1 219 femmes).

Pour le TOC, études de 1 à 12 semaines à court terme uniquement.

*** Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été notifiés au cours d'un traitement par la sertraline ou peu de temps après l'interruption du traitement (voir rubrique 4.4)

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

§ Effet indésirable représenté par la limite supérieure estimée de l'intervalle de confiance à 95% à l'aide de « La règle de 3 ».

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

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

Population âgée

Les ISRS et les IRSNA, 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 et 4.5), 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, alopécie, dermatite, troubles cutanés, odeur cutanée anormale, urticaire, bruxisme, bouffées vasomotrices.

Fréquence indéterminée : énurésie.

Effets de classe

Les études épidémiologiques, réalisées principalement chez les patients âgés de 50 ans et plus, montrent une augmentation du risque de fractures osseuses chez les patients recevant les ISRS et les antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme expliquant 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

Toxicité

La sertraline présente une marge de sécurité dépendant de la population de patients et/ou des traitements concomitants. Des décès ont été rapportés en relation avec un surdosage de sertraline, seul ou en association avec d'autres médicaments et/ou de l'alcool. Par conséquent, tout surdosage doit être traité par des mesures médicales agressives.

Symptômes

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

Des cas d'allongement de l'intervalle QTc/Torsade de Pointes ont été observés lors de surdosages de sertraline ; par conséquent, une surveillance par ECG est recommandée dans tous les cas de surdosage par ingestion de sertraline (voir rubriques 4.4, 4.5).

Prise en charge

Il n'existe aucun antidote spécifique à la sertraline. Il est recommandé d'établir et de maintenir la perméabilité des voies respiratoires et, si nécessaire, d'assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. Le charbon activé, qui peut être utilisé avec un cathartique, peut être autant, voire plus efficace qu'un lavage, et doit être envisagé dans le traitement du surdosage. L'induction de vomissements n'est pas recommandée. La surveillance des paramètres cardiaques (par exemple 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 : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), code ATC : N06AB06.

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, sédative ou anticholinergique et de cardiotoxicité constitutionnelle chez l'animal. Au cours d'études contrôlées chez des volontaires sains, la sertraline n'a entraîné aucune sédation et n'a pas interféré avec les performances psychomotrices. Compte tenu de son inhibition sélective de la capture de la 5-HT, la sertraline n'augmente pas l'activité catécholaminergique. La sertraline n'a aucune affinité pour les récepteurs muscariniques (cholinergiques), sérotoninergiques, dopaminergiques, 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.

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.

Etudes cliniques

Episode dépressif majeur

Une étude a été effectuée chez des patients déprimés non hospitalisés ayant montré une réponse thérapeutique au terme d'une phase initiale de traitement en ouvert de huit semaines par sertraline 50 à 200 mg/jour. Ces patients (n = 295) ont été randomisés dans une seconde

phase en double aveugle de 44 semaines, soit sous sertraline 50 à 200 mg/jour, soit sous placebo. Un taux de rechute significativement inférieur a été observé chez les patients traités par la sertraline par rapport à ceux recevant le placebo. La posologie moyenne des patients ayant achevé l'étude a été de 70 mg/jour. Le pourcentage de répondeurs (définis comme les patients qui n'avaient pas rechuté) pour les bras sertraline et placebo ont été respectivement de 83,4 % et 60,8 %.

Etat de stress post-traumatique (ESPT)

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

Electrophysiologie cardiaque

Une étude approfondie dédiée à l'intervalle QTc, conduite à des expositions suprathérapeutiques chez des volontaires sains à l'état d'équilibre (traités par 400 mg/jour, deux fois la dose journalière maximale recommandée), s'est démontrée positive. L'analyse exposition-réponse indiquait une relation positive entre l'intervalle QTcF et les concentrations plasmatiques en sertraline et la prolongation de l'intervalle QTc (voir rubriques 4.4, 4.5, 4.8 et 4.9).

TOC de l'enfant

La sécurité d'emploi et l'efficacité de la sertraline (50 - 200 mg/jour) ont été évaluées lors du traitement ambulatoire d'enfants (âgés de 6 à 12 ans) et d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) non déprimés, présentant un trouble obsessionnel compulsif (TOC). Après une semaine d'induction sous placebo en simple insu, les patients furent assignés par tirage au sort à un traitement de douze semaines à dose flexible, soit par sertraline, soit par placebo. Les enfants (âgés de 6-12 ans) ont débuté le traitement à la dose de 25 mg. Les patients du groupe traité par sertraline ont présenté une amélioration significativement supérieure à celle des patients du groupe placebo sur l'échelle CY-BOCS (Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale) ($p = 0,005$), l'échelle NIMH Global Obsessive Compulsive Scale ($p = 0,019$), et les échelles d'amélioration CGI ($p = 0,002$). En outre, une tendance vers une amélioration plus importante dans le groupe sertraline que dans le groupe placebo a également été observée sur l'échelle CGI Sévérité ($p = 0,089$). Sur l'échelle CY-BOC, les scores initiaux et leur évolution ultérieure ont été pour le groupe placebo de $22,25 \pm 6,15$ et $- 3,4 \pm 0,82$, respectivement ; pour le groupe sertraline, les scores initiaux et leur évolution ultérieure ont été de $23,36 \pm 4,56$ et $- 6,8 \pm 0,87$, respectivement. Au cours d'une analyse *post-hoc*, le pourcentage de répondeurs, définis comme les patients présentant une réduction de 25 % ou plus du score à l'échelle CY-BOC (le paramètre d'efficacité principal) entre les scores initiaux et de fin d'étude, a été de 53 % dans le groupe traité par sertraline, contre 37 % dans le groupe traité par placebo ($p = 0,03$).

Il n'existe pas d'études cliniques à long terme explorant l'efficacité pour cette population pédiatrique.

Population pédiatrique

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

Etude de sécurité post commercialisation SPRITES

Une étude observationnelle post-approbation a été menée chez 941 patients âgés de 6 à 16 ans pour évaluer la sécurité d'emploi à long terme du traitement par sertraline (avec et sans psychothérapie) en comparaison avec une psychothérapie seule sur le développement cognitif, émotionnel, physique et pubertaire, sur une durée de 3 ans maximum. Cette étude a été menée en condition de pratique clinique chez des enfants et adolescents présentant un diagnostic primaire de trouble obsessionnel compulsif, de dépression ou d'autres troubles anxieux et dont la cognition (évaluée par le « Trail B test » et l'Index de Métacognition issu du « Behaviour Rating Inventory of Executive Function » (BRIEF)), la régulation comportementale/émotionnelle (évaluée par l'Index de Régulation Comportementale du BRIEF) et le développement physique/pubertaire (évalué par l'indice de masse corporelle normalisé (IMC) et la classification de Tanner) ont été évalués. La sertraline n'est autorisée dans la population pédiatrique que pour les patients âgés de 6 ans ou plus avec un TOC (voir rubrique 4.1).

La normalisation de chaque mesure principale des résultats sur la base des normes liées au sexe et à l'âge a montré que les résultats globaux étaient cohérents avec un développement normal. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant les principales mesures de résultat, à l'exception du poids. Une différence statistique significative pour le poids normalisé a été observée lors de l'analyse comparative des résultats ; cependant, l'ampleur de ce changement de poids était faible (la variation moyenne des z-scores normalisés était 0,5 écart type). Une relation dose-effet a été mise en évidence concernant le gain de poids.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La sertraline présente des propriétés pharmacocinétiques dose-dépendantes entre 50 et 200 mg. 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.

La biodisponibilité des gélules de sertraline étant augmentée en présence d'aliments, il est recommandé d'administrer la sertraline pendant les repas.

Distribution

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

Biotransformation

La sertraline subit un métabolisme de premier passage hépatique important.

Sur la base de données cliniques et *in vitro*, il peut être conclu que la sertraline est métabolisée par de multiples voies, y compris le CYP3A4, CYP2C19 (voir rubrique 4.5) et CYP2B6. La sertraline et son principal métabolite, la desméthylsertraline sont également, *in vitro*, substrats de la P-glycoprotéine.

Élimination

La demi-vie moyenne de la sertraline est d'environ 26 heures (entre 22 et 36 heures). Conformément à la demi-vie d'élimination terminale, il existe une accumulation d'un facteur d'environ 2 jusqu'aux concentrations à l'état d'équilibre, qui sont atteintes après une semaine d'administrations quotidiennes.

La demi-vie de la N-desméthylsertraline est comprise entre 62 et 104 heures. La sertraline et la N-desméthylsertraline sont toutes les deux fortement métabolisées chez l'homme, et les métabolites résultants sont excrétés dans les fèces et dans l'urine en quantités équivalentes. Seule une petite quantité (moins de 0,2 %) de sertraline sous forme inchangée est excrétée dans l'urine.

Propriétés pharmacocinétiques dans des groupes de patients spécifiques

Patients pédiatriques atteints de TOC

La pharmacocinétique de la sertraline a été étudiée chez 29 patients pédiatriques âgés de 6 à 12 ans, et chez 32 adolescents âgés de 13 à 17 ans. Les patients ont reçu des doses progressivement croissantes sur 32 jours jusqu'à une dose quotidienne de 200 mg, soit avec une dose initiale de 25 mg et des augmentations par paliers, soit avec une dose initiale ou des paliers de 50 mg. Les schémas posologiques à 25 mg et à 50 mg ont été tolérés de la même manière. A l'état d'équilibre pour la dose de 200 mg, les taux plasmatiques de sertraline du groupe âgé de 6 à 12 ans ont été environ 35 % supérieurs à ceux du groupe âgé de 13 à 17 ans, et 21 % supérieurs à ceux du groupe d'adultes de référence. Aucune différence significative de clairance n'a été observée entre les patients des deux sexes. Une faible dose initiale et des paliers de 25 mg sont donc recommandés chez l'enfant, en particulier ceux de faible poids corporel. Les adolescents peuvent recevoir des doses identiques à celles de l'adulte.

Adolescents et sujets âgés

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

Altération de la fonction hépatique

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

Insuffisance rénale

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

Pharmacogénomique

Les concentrations plasmatiques de sertraline ont été environ 50 % plus élevées chez les métaboliseurs lents versus métaboliseurs rapides de CYP2C19. La signification clinique n'est pas claire, et la posologie doit être ajustée en fonction de la réponse clinique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et 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 fœtoxicité observée a probablement été liée à la toxicité maternelle. La survie et le poids corporel des petits n'ont été diminués qu'au cours des premiers jours suivant la mise-bas. Des données ont montré que la mortalité post-natale précoce était due à l'exposition *in utero* après le jour 15 de gestation.

Les retards de développement post-natal observés chez les petits des femelles traitées ont probablement été dus aux effets sur les mères et sont non significatifs quant au risque humain.

Les données animales obtenues chez les espèces de rongeurs et de non-rongeurs ne révèlent pas d'effets sur la fécondité.

Etudes chez les animaux juvéniles

Une étude de toxicologie a été conduite chez des rats juvéniles, au cours de laquelle la sertraline a été administrée par voie orale à des rats mâles et femelles entre J21 et J56 post-partum (à des doses de 10, 40 ou 80 mg/kg/jour), suivie d'une phase de récupération sans traitement jusqu'à J196. Des retards dans la maturation sexuelle sont survenus chez les mâles et les femelles à différentes doses (chez le rat mâle, à la dose de 80 mg/kg et chez les femelles à des doses ?10 mg/kg). Cependant, malgré ces observations, aucun effet sertraline-dépendant sur les paramètres de la reproduction des rats mâles ou femelles n'a été observé. De plus, une déshydratation, une rhinorrhée purulente et une réduction du gain de poids corporel moyen ont été observées entre J21 et J56 post-partum. Tous les effets cités ci-dessus et liés à l'administration de la sertraline ont été réversibles à un moment donné lors de la phase de récupération sans traitement. 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

Lactose anhydre, amidon de maïs prégélatinisé, laurilsulfate de sodium, stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), encre pour impression noire.

Encre noire pour impression 10A1 : vernis à la gomme laque, oxyde de fer noir, propylène glycol, hydroxyde d'ammonium.

Encre noire pour impression 10A2 : gomme laque, oxyde de fer noir, propylène glycol, hydroxyde de potassium, solution d'ammoniac concentrée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30° C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

7, 28 ou 30 gélules sous plaquettes (Aluminium/PVC).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

TEVA SANTE

100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE

92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 373 243 6 6 : 7 gélules sous plaquettes (Aluminium/PVC).
- 34009 373 244 2 7 : 28 gélules sous plaquettes (Aluminium/PVC).
- 34009 373 245 9 5 : 30 gélules sous plaquettes (Aluminium/PVC).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.