Zoloft ® 50mg

(sertraline)

Comprimé pelliculé sécable, B/15 et B/30

Date : 04/2022, Version 0.12

Pays de référence : Italie

Tunisie

“Mention Légale Longue”

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZOLOFT 50 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Zoloft 50 mg, comprimés pelliculés sécables
Chaque comprimé pelliculé contient une quantité de chlorhydrate de sertraline équivalente à 50 mg de sertraline.

Excipients à effet notoire : Hydroxypropylcellulose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés sécables.

Zoloft 50 mg, comprimés pelliculés : comprimés blancs sécables en forme de gélule (10,3 x 4,2 mm), pelliculés, portant l'inscription « ZLT50 » sur une face et « Pfizer » sur l'autre.
Les comprimés peuvent être divisés en deux moitiés égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La sertraline est indiquée dans le traitement de :

Épisodes dépressifs majeurs. Prévention des récidives d'épisodes dépressifs majeurs.
Trouble panique avec ou sans agoraphobie.
Trouble obsessionnel compulsif (TOC) chez les patients adultes et chez les patients pédiatriques de 6 à 17 ans.
Trouble d'anxiété sociale.
État de stress post-traumatique (ESPT).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Traitement initial

Dépression et TOC
Le traitement par la sertraline doit commencer à la dose de 50 mg/jour.

Trouble panique, ESPT et trouble d'anxiété sociale
Le traitement doit commencer à la dose de 25 mg/jour. Le patient devra diviser un comprimé du Zoloft 50mg afin d'obtenir la dose de 25mg. Après une semaine, la dose doit être augmentée à 50 mg une fois par jour. Ce schéma posologique s'est avéré réduire la fréquence des effets indésirables caractéristiques du trouble panique lors de la phase initiale du traitement.

Adaptation posologique

Dépression, TOC, trouble panique, trouble d'anxiété sociale et ESPT
Chez les patients ne répondant pas à une dose de 50 mg, des augmentations de la dose peuvent générer un bénéfice. Les modifications posologiques 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 modifications posologiques ne doivent pas être effectuées plus d'une fois par semaine, compte tenu de la demi-vie d'élimination de 24 heures de la sertraline.

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

Entretien

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

Dépression
Un traitement à 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 des épisodes dépressifs majeurs est identique à celle utilisée pendant les épisodes eux-mêmes. 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
La poursuite du traitement du trouble panique ou du TOC doit être évaluée régulièrement, car l'efficacité de prévention des rechutes n'a pas été démontrée pour ces troubles.

Sujets âgés
L'administration doit être effectuée avec prudence chez les sujets âgés, qui peuvent être exposés à un risque accru d'hyponatrémie (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une insuffisance hépatique
L'utilisation de sertraline chez les patients présentant des troubles hépatiques 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 pour les patients concernés (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Enfants et adolescents présentant un trouble obsessionnel compulsif
Entre 13 et 17 ans : dose initiale de traitement de 50 mg une fois par jour.
Entre 6 et 12 ans : dose initiale de traitement de 25 mg (un demi comprimé) une fois par jour. Il est possible d'augmenter cette dose à 50 mg une fois par jour, après une semaine.

En cas d'absence de réponse, une augmentation ultérieure de la dose est possible par paliers de 50 mg sur une période de plusieurs semaines si nécessaire. La posologie 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 la dose au-delà de 50 mg. Les modifications posologiques ne doivent pas être effectuées à des intervalles de moins d'une semaine.

L'efficacité n'est pas démontrée chez les patients pédiatriques atteints de troubles dépressifs majeurs.

Aucune donnée n'est disponible chez l'enfant de moins de 6 ans (voir aussi 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 pris avec ou sans nourriture.

Symptômes de sevrage observés après l'interruption du traitement par la sertraline
Une interruption brutale du traitement 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 le risque 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 irréversibles de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiqué en raison du risque de syndrome sérotoninergique accompagné de symptômes tels qu'agitation, tremblements et hyperthermie. Le traitement par la sertraline ne doit pas être instauré dans les 14 jours, au moins, suivant l'arrêt d'un 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 4.5).

L'administration 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)
La survenue de syndromes pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient, comme un syndrome sérotoninergique (SS) ou un syndrome malin des neuroleptiques (SMN), a été rapportée avec les ISRS, dont le traitement par la sertraline. Le risque de SS ou de SMN avec les ISRS est augmenté en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris d'autres antidépresseurs sérotoninergiques, les amphétamines, les triptans), de médicaments qui affectent le métabolisme de la sérotonine (y compris les IMAO, p. ex. le bleu de méthylène), d'antipsychotiques et d'autres antagonistes dopaminergiques, et d'opioïdes. L'apparition de signes et symptômes de SS ou SMN doit être surveillée chez les patients (voir rubrique 4.3).

Transition depuis un traitement par inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), antidépresseurs ou médicaments anti-obsessionnels
À ce jour, l'expérience clinique est limitée et ne permet pas de déterminer le moment optimal pour passer d'un traitement par autres ISRS, antidépresseurs ou médicaments indiqués dans le traitement du trouble obsessionnel compulsif à un traitement par la sertraline. Au cours de cette phase, le médecin doit faire preuve d'une prudence et d'une vigilance particulières, surtout lors de la substitution d'un médicament à longue durée d'action tel que la fluoxétine.

Autres médicaments sérotoninergiques (p. ex. tryptophane, fenfluramine et agonistes de la 5-HT)
La coadministration de sertraline et d'autres médicaments accentuant les effets de la neurotransmission sérotoninergique, comme les amphétamines, le tryptophane, la fenfluramine ou les agonistes de la 5-HT, ou encore le millepertuis perforé (*Hypericum perforatum*), un médicament à base de plantes, 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 des cas de TdP ont été rapportés durant la surveillance post-commercialisation de la sertraline. La majorité des cas ont été rapportés chez des patients ayant d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc et de TdP. L'effet sur l'allongement de l'intervalle QTc a été confirmé dans une étude approfondie à ce sujet sur des volontaires sains, avec un rapport exposition-réponse positif statistiquement significatif. Par conséquent, la sertraline doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires d'allongement de l'intervalle QTc, tels que : cardiopathie, hypokaliémie ou hypomagnésémie, anamnèse familiale d'allongement de l'intervalle QTc, bradycardie et administration concomitante de médicaments allongeant l'intervalle QTc (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Activation de l'hypomanie ou de la manie
Des symptômes maniaques ou hypomaniaques ont été rapportés chez un faible nombre 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 s'aggraver chez les patients schizophrènes.

Crises épileptiques
Des crises épileptiques peuvent survenir au cours du traitement par la sertraline : elle 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 victime de crises épileptiques.

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

D'autres troubles psychiatriques pour lesquels la sertraline est prescrite peuvent être également associés à un risque accru d'événements de type suicidaire. En outre, ces troubles peuvent être associés en comorbidité à un syndrome dépressif majeur. Les précautions suivies pour le traitement des patients souffrant de syndrome dépressif majeur devront donc être appliquées au traitement de patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients présentant des antécédents d'événements de type suicidaire, ou ceux qui sont aux prises avec des idées suicidaires significatives avant de commencer le traitement, présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite au cours du traitement. Une méta-analyse des études cliniques comparant des antidépresseurs à un placebo pour le traitement de patients adultes présentant des

troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement 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 systématiquement accompagner le traitement médicamenteux par antidépresseurs, particulièrement en début de traitement et après les modifications posologiques. Les patients (ou les personnes assurant leurs soins) doivent être avertis de la nécessité de surveiller et de signaler immédiatement au médecin traitant la survenue d'une aggravation clinique quelconque, d'idées ou de comportements suicidaires ou de changements du comportement.

Dysfonction sexuelle
Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) peuvent provoquer des symptômes de dysfonction sexuelle (voir rubrique 4.8). Des cas de dysfonction sexuelle à long terme, avec persistance des symptômes après l'arrêt de l'utilisation des ISRS, ont été signalés.

Population pédiatrique
La sertraline ne doit pas être utilisée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans, à l'exception des patients présentant un trouble obsessionnel compulsif âgés de 6 à 17 ans. Durant les études cliniques, les comportements suicidaires (tentatives de suicide et idées suicidaires) et l'hostilité (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs que chez ceux traités par placebo. Si la décision de traiter est néanmoins prise sur la base des exigences médicales, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, on ne dispose que de données cliniques limitées concernant la sécurité à long terme chez l'enfant et l'adolescent, y compris les effets sur la croissance, la maturation sexuelle et le développement cognitif et comportemental. Un nombre limité de cas de retard de croissance et de retard de puberté ont été rapportés après la mise sur le marché. La pertinence clinique et la causalité sont encore incertaines (voir rubrique 5.3 pour les données de sécurité préclinique correspondantes). Les médecins doivent surveiller les patients pédiatriques suivant un traitement à long terme pour détecter toute anomalie de croissance et de développement.

Saignements anormaux/hémorragies
Des troubles hémorragiques ont été rapportés avec les ISRS, y compris des saignements cutanés (ecchymoses et purpura) ainsi que d'autres événements hémorragiques tels que saignements gastro-intestinaux ou gynécologiques, dont des hémorragies fatales. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)/inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN) peuvent augmenter le risque d'hémorragie du post-partum (voir rubriques 4.6 et 4.8). La prudence est de mise chez les patients traités par ISRS, en particulier en cas d'utilisation concomitante de médicaments connus pour affecter la fonction plaquettaire (p. ex. anticoagulants, antipsychotiques atypiques et phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, acide acétylsalicylique et anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]), ainsi que chez les patients présentant des antécédents de troubles hémorragiques (voir rubrique 4.5).

Hyponatrémie
Une hyponatrémie peut survenir à la suite d'un traitement par ISRS ou IRSN, notamment la sertraline. Dans de nombreux cas, l'hyponatrémie semble résulter d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). Une diminution de la concentration sérique de sodium à moins de 110 mmol/l a été rapportée dans certains cas. Les sujets âgés peuvent présenter un risque supérieur d'hyponatrémie s'ils sont traités par des ISRS ou des IRSN. De même, les patients traités par des diurétiques ou qui présentent une déplétion volumique d'autre origine peuvent être exposés à un risque accru (voir également Utilisation chez les sujets âgés). 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 physique pouvant conduire à des chutes. Les signes et les symptômes associés aux cas plus sévères et/ou aigus ont inclus hallucinations, syncope, crises épileptiques, coma, arrêt respiratoire et décès.

Symptômes de sevrage observés après l'interruption 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 a été de 23 % chez les patients interrompant la sertraline par rapport à 12 % chez ceux poursuivant 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 de la fréquence de réduction posologique. Les réactions les plus fréquemment rapportées ont été les suivantes : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (y compris paresthésie), 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 d'intensité légère à modérée ; cependant, chez certains patients, leur intensité peut être sévère. Ils se produisent généralement au cours des premiers jours suivant l'interruption du traitement, mais ont été rapportés très rarement chez des patients ayant oublié une dose. En général, ces symptômes sont spontanément résolutifs et disparaissent habituellement en deux semaines, mais peuvent être plus prolongés chez certains patients (2 ou 3 mois, voire plus). Lors de l'interruption du traitement, il est par conséquent recommandé de diminuer progressivement la posologie de la sertraline sur une période de plusieurs semaines ou mois, en fonction des besoins du patient (voir rubrique 4.2).

Akathisie/agitation psychomotrice
L'utilisation de la sertraline a été associée à la survenue d'une akathisie, caractérisée par une agitation ressentie comme gênante et angoissante pour le sujet, et un besoin de se déplacer, souvent accompagné d'une incapacité à rester immobile, en particulier en position assise. 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 plasmatique du médicament et une augmentation d'un facteur 3 environ 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. La sertraline doit donc être utilisée avec précaution chez les patients présentant une maladie hépatique. Si la sertraline est administrée à des patients souffrant d'insuffisance hépatique, une réduction de la dose et de la fréquence des administrations est nécessaire. 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 la quantité de médicament excrété sous forme inchangée dans l'urine est négligeable. Au cours d'études effectuées chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine = 30-60 ml/min) ou modérée à sévère (clairance de la créatinine = 10-29 ml/min), les paramètres pharmacocinétiques (ASC_{0-24} ou C_{max}) après des doses multiples n'ont pas été significativement différents de ceux des témoins. La posologie de la sertraline ne nécessite pas d'adaptation en fonction du degré d'insuffisance rénale.

Utilisation chez les sujets âgés

Plus de 700 patients âgés (de plus de 65 ans) ont participé aux études cliniques. Le type et l'incidence des effets indésirables chez les sujets âgés ont été similaires à ceux des 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 sujets âgés, qui peuvent courir un risque plus élevé de présenter cet effet indésirable (voir Hyponatrémie dans la rubrique 4.4).

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

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

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

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

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

Informations sur les excipients
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, soit essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction

Contre-indications

Inhibiteurs de la monoamine oxydase
Inhibiteurs irréversibles de la MAO (p. ex. sélégiline)
La sertraline ne doit pas être utilisée en association avec les IMAO irréversibles, comme la sélégiline. Le traitement par la sertraline ne doit pas être instauré dans les 14 jours, au moins, suivant l'arrêt d'un 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 inhibiteur réversible sélectif de la MAO, comme le moclobémide. Après traitement

par un inhibiteur réversible sélectif 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).

Inhibiteur réversible non sélectif de la MAO (linézolide)
Le linézolide, un antibiotique, 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 effets indésirables graves ont été rapportés chez des patients ayant récemment interrompu un traitement par un IMAO (p. ex. bleu de méthylène) et commencé un traitement par la sertraline ou ayant récemment interrompu un traitement par la sertraline avant l'instauration d'un traitement par un IMAO. Ces effets comprennent : tremblements, myoclonies, diaphorèse, nausées, vomissements, bouffées de chaleur, sensations vertigineuses et hyperthermie, avec caractéristiques similaires à celles du syndrome malin des neuroleptiques, convulsions et décès.

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

Administration concomitante de sertraline déconseillée avec :

Dépresseurs du SNC et alcool
L'administration concomitante de sertraline 200 mg/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 les sujets sains ; cependant, l'utilisation concomitante de sertraline et d'alcool est déconseillée.

Autres médicaments sérotoninergiques
Voir rubrique 4.4.

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

Précautions particulières

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

Lithium
Dans une étude contrôlée par placebo conduite chez des volontaires sains, 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 épisodes de tremblements par rapport au placebo, ce qui indique une interaction pharmacodynamique possible. En cas d'administration concomitante de sertraline et de lithium, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée.

Phénytoïne

Une étude clinique contrôlée par placebo effectuée chez des volontaires sains suggère que l'administration chronique de sertraline à la dose de 200 mg/jour n'entraîne pas d'inhibition cliniquement significative 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 la concentration plasmatique de phénytoïne soit surveillée au début du traitement par la sertraline et d'adapter la posologie de phénytoïne de manière appropriée. En outre, l'administration concomitante de phénytoïne peut entraîner une réduction de la concentration plasmatique de sertraline. Il ne peut pas être exclu que d'autres inducteurs du CYP3A4, p. ex. phénobarbital, carbamazépine, millepertuis perforé et rifampicine, puissent causer une réduction de la concentration plasmatique de sertraline.

Triptans
Après la mise sur le marché du médicament, de rares cas de patients présentant une faiblesse, une hyperréflexie, une incoordination, une confusion, une anxiété et une agitation ont été signalés à la suite de l'utilisation de sertraline et de sumatriptan.
Les symptômes de syndrome sérotoninergique peuvent aussi apparaître avec d'autres produits de la même classe (triptans).
Si un traitement concomitant par la sertraline et les triptans est cliniquement justifié, une surveillance appropriée du patient est recommandée (voir rubrique 4.4).

Warfarine
L'administration concomitante de sertraline 200 mg/jour et de warfarine a entraîné une augmentation faible, mais statistiquement significative du temps de Quick pouvant, dans de rares cas, altérer 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.

Interactions avec d'autres médicaments : digoxine, aténolol, cimétidine
L'administration concomitante 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'a exercé aucun effet sur les propriétés bêta-bloquantes de l'aténolol. Aucune interaction n'a été observée entre la sertraline 200 mg/jour et la digoxine.

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

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

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450
La sertraline peut avoir des effets faibles à modérés d'inhibition du CYP2D6. L'administration chronique de sertraline 50 mg/jour a entraîné une augmentation modérée (en moyenne de 23 % à 37 %) de la concentration plasmatique de désipramine (un marqueur de l'activité de l'isoenzyme CYP2D6) à l'état d'équilibre. Des interactions cliniques significatives peuvent survenir avec d'autres substrats du CYP2D6 présentant un index thérapeutique étroit, comme les antiarythmiques de classe 1C tels que la propafénone et la flécaïnide, les antidépresseurs tricycliques et les antipsychotiques typiques, en particulier avec des doses élevées de sertraline.

La sertraline n'a pas d'effet inhibiteur cliniquement significatif sur les isoenzymes CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 et CYP1A2. Ceci a été confirmé par les études d'interaction *in vivo* portant sur

des substrats du CYP3A4 (cortisol endogène, carbamazépine, terfénadine, alprazolam), sur un substrat du CYP2C19 (diazépam) et sur des substrats du CYP2C9 (tolbutamide, glibenclamide et phénytoïne). Les études *in vitro* indiquent que la sertraline n'a que peu ou pas de pouvoir inhibiteur sur l'isoenzyme CYP1A2.

Dans une étude croisée chez huit sujets japonais sains, la prise de trois verres de jus de pamplemousse par jour a augmenté la concentration plasmatique de sertraline d'environ 100 %. L'interaction avec d'autres inhibiteurs du CYP3A4 n'a pas été établie. Pour cette raison, la prise de jus de pamplemousse doit être évitée pendant le traitement par la sertraline (voir rubrique 4.4).

Sur la base d'une étude d'interaction avec le jus de pamplemousse, il ne peut pas être exclu que l'administration concomitante de sertraline et de puissants inhibiteurs du CYP3A4, p. ex. inhibiteurs de protéase, kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, clarithromycine, télithromycine et néfazodone, puisse entraîner une augmentation encore plus forte de l'exposition à la sertraline. Cela concerne également les inhibiteurs modérés du CYP3A4, p. ex. aprépitant, érythromycine, fluconazole, vérapamil et diltiazem. La prise de puissants inhibiteurs du CYP3A4 doit être évitée pendant le traitement par la sertraline.

La concentration plasmatique de sertraline est plus élevée d'environ 50 % chez les sujets métaboliseurs lents que chez les métaboliseurs jugés rapides du CYP2C19 (voir rubrique 5.2). L'interaction avec des inhibiteurs puissants du CYP2C19, p. ex. oméprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabéprazole, fluoxétine et fluvoxamine, ne peut pas être exclue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude adéquate chez des femmes enceintes n'est disponible. Cependant, les nombreuses données disponibles n'ont pas révélé d'induction de malformations congénitales par la sertraline. Les études chez l'animal ont mis en évidence des effets sur la reproduction, probablement dus à la toxicité liée à l'action pharmacodynamique du produit sur la mère et/ou à l'effet pharmacodynamique direct du produit sur le fœtus (voir rubrique 5.3).

Après l'utilisation de la sertraline pendant la grossesse, la survenue de symptômes compatibles avec un syndrome de sevrage médicamenteux a été rapportée chez certains nouveau-nés. 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, en raison de l'état clinique de la mère, le bénéfice attendu du traitement l'emporte sur le risque potentiel.

Les données observationnelles identifient un risque accru (moins de 2 fois) d'hémorragie post-partum suite à une exposition aux ISRS/IRSN dans le mois précédant l'accouchement (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Les nouveau-nés doivent être surveillés en cas de poursuite de l'utilisation de sertraline par la mère au cours des dernières phases 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 derniers mois de la grossesse : difficultés respiratoires, cyanose, apnée, épisodes convulsifs, instabilité thermique, difficultés à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, nervosité, irritabilité, léthargie, pleurs constants, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes peuvent être dus aux effets sérotoninergiques ou aux symptômes de sevrage. Dans la majorité des cas, les complications débutent immédiatement ou peu de temps (< 24 heures) après l'accouchement.

Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation des ISRS durant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, peut accroître le risque d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN). Le risque observé a été d'environ 5 cas pour 1 000 grossesses. Dans la population générale, 1 ou 2 cas d'HPPN peuvent survenir pour 1 000 grossesses.

Allaitement
Les données de la littérature concernant la concentration de sertraline dans le lait maternel montrent que de faibles quantités de sertraline et de son principal métabolite, la N-desméthylsertraline, sont excrétées dans le lait maternel. Les nourrissons ont généralement présenté un taux sérique de sertraline négligeable ou indétectable, à l'exception d'un nourrisson dont le taux sérique était égal à environ 50 % du taux maternel (mais sans effet clinique notable sur le nourrisson). À 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 de sertraline par la mère allaitante est déconseillée sauf si, selon l'avis du médecin, le bénéfice l'emporte sur le risque.

Fertilité
Les données chez l'animal n'ont pas montré d'effet de la sertraline sur les paramètres de fertilité (voir rubrique 5.3).
Chez l'homme, les cas signalés par des patients prenant certains ISRS ont démontré que l'effet sur la qualité du sperme est réversible. Aucun impact sur la fertilité humaine n'a 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 démontré que la sertraline n'a 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 sont l'effet indésirable le plus fréquent. Dans le traitement du trouble d'anxiété sociale, des dysfonctions sexuelles (échec de l'éjaculation) chez l'homme sont survenues chez 14 % des sujets recevant la sertraline contre 0 % des patients recevant un placebo. Ces effets indésirables sont dépendants de la dose et souvent de nature transitoire, même en cas de poursuite du traitement.

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

Le *Tableau 1* présente les effets indésirables observés au cours de l'expérience post-commercialisation et des études cliniques contrôlées contre placebo (portant sur un total de 2 542 patients recevant de la sertraline et de 2 145 patients recevant un placebo) sur la dépression, le TOC, le trouble panique, l'ESPT et le trouble d'anxiété sociale.
L'intensité et la fréquence de certains des effets indésirables médicamenteux 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 contre placebo sur la dépression, le TOC, le trouble panique, l'ESPT et le trouble d'anxiété sociale. Analyse groupée et expérience post-commercialisation.**					
Classification par systèmes d'organes	**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)**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**
Infections et infestations		infections des voies respiratoires supérieures, pharyngite, rhinite	gastroentérite, otite moyenne	diverticulite§	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont kystes et polypes)			néoplasies		
Affections hématologiques et du système lymphatique				lymphadénopathie, thrombocytopénie*§, leucopénie*§	
Affections du système immunitaire			hypersensibilité*, allergie saisonnière*	réaction anaphylactoïde*	
Affections endocriniennes			hypothyroïdie*	hyperprolactinémie*§, syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique*§	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit*		hypercholestérolémie, diabète*, hypoglycémie*, hyperglycémie*§, hyponatrémie*§	
Affections psychiatriques	insomnie	anxiété*, dépression*, agitation*,	idées/comportement suicidaires, troubles	névrose de type conversion*§, paronirie*§,	

Tableau 1 : Effets indésirables **Fréquence des effets indésirables observés au cours des études cliniques contrôlées contre placebo sur la dépression, le TOC, le trouble panique, l'ESPT et le trouble d'anxiété sociale. Analyse groupée et expérience post-commercialisation.**					
Classification par systèmes d'organes	**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)**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**
		diminution de la libido*, nervosité, dépersonnalisation, cauchemars, bruxisme*	psychotiques*, pensées anormales, apathie, hallucinations*, agressivité*, humeur euphorique*, paranoïa	dépendance médicamenteuse, somnambulisme, éjaculation précoce	
Affections du système nerveux	sensations vertigineuses, céphalées*, somnolence	tremblements, troubles du mouvement (y compris symptômes extrapyramidaux, notamment hyperkinésie, hypertonie, dystonie, grincements de dents ou altérations de la démarche), paresthésie*, hypertonie*, troubles de l'attention, dysgueusie	amnésie, hypoesthésie*, contractions musculaires involontaires*, syncope*, hyperkinésie*, migraine*, convulsions*, sensations vertigineuses posturales, coordination anormale, troubles du langage	coma*, akathisie (voir rubrique 4.4), dyskinésies, hyperesthésie, spasme cérébro-vasculaire (y compris le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible et le syndrome de Call-Fleming)*§, agitation psychomotrice*§ (voir rubrique 4.4), troubles sensoriels, choréoathétose§ ; ont également été notifiés des signes et des symptômes associés au syndrome sérotoninergique* ou au syndrome	

Tableau 1 : Effets indésirables **Fréquence des effets indésirables observés au cours des études cliniques contrôlées contre placebo sur la dépression, le TOC, le trouble panique, l'ESPT et le trouble d'anxiété sociale. Analyse groupée et expérience post-commercialisation.**					
Classification par systèmes d'organes	**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)**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**
				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		troubles visuels*	mydriase*	scotome, glaucome, diplopie, photophobie, hyphéma*§, pupilles inégales*§, altération de la vision§, troubles de la sécrétion lacrymale	maculopathie
Affections de l'oreille et du labyrinthe		acouphènes*	douleur auriculaire		
Affections cardiaques		palpitations*	tachycardie*, troubles cardiaques	infarctus du myocarde*§, torsade de pointes*§ (voir	

Tableau 1 : Effets indésirables **Fréquence des effets indésirables observés au cours des études cliniques contrôlées contre placebo sur la dépression, le TOC, le trouble panique, l'ESPT et le trouble d'anxiété sociale. Analyse groupée et expérience post-commercialisation.**					
Classification par systèmes d'organes	**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)**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**
				rubriques 4.4, 4.5 et 5.1), bradycardie, allongement de l'intervalle QTc* (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1)	
Affections vasculaires		bouffées de chaleur*	saignement anormal (notamment saignement gastro-intestinal)*, hypertension*, rougeur, hématurie*	ischémie périphérique	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		bâillements*	dyspnée, épistaxis*, bronchospasme*	hyperventilation, maladie pulmonaire interstitielle*§, laryngospasme, dysphonie, stridor*§, hypoventilation, hoquet	
Affections gastro-intestinales	nausées, diarrhée, bouche sèche	dyspepsie, constipation*, douleur abdominale*, vomissements*, flatulences	méléna, troubles dentaires, œsophagite, glossite, hémorroïdes, hypersécrétion salivaire, dysphagie, éructation,	ulcérations buccales, pancréatite*§, hématochésie, ulcérations de la langue, stomatite	Colite microscopique*.

Tableau 1 : Effets indésirables **Fréquence des effets indésirables observés au cours des études cliniques contrôlées contre placebo sur la dépression, le TOC, le trouble panique, l'ESPT et le trouble d'anxiété sociale. Analyse groupée et expérience post-commercialisation.**					
Classification par systèmes d'organes	**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)**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**
			troubles de la langue		
Affections hépatobiliaires				fonction hépatique altérée, effets hépatiques sévères (notamment hépatite, ictère et insuffisance hépatique)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		hyperhidrose, éruption cutanée*	œdème périorbitaire*, urticaire*, alopécie*, prurit*, purpura*, dermatite, sécheresse de la peau, œdème du visage, sueurs froides	effets indésirables cutanés graves (SCAR), p. ex. syndrome de Stevens-Johnson* et syndrome de Lyell*§, réactions cutanées*§, photosensibilité§, angioedème, altération de la structure des cheveux, odeur cutanée anormale, dermatite bulleuse, éruption cutanée folliculaire	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		dorsalgie, arthralgie*, myalgie	arthrose, contractions musculaires, crampes musculaires*,	rhabdomyolyse*§, troubles osseux	trismus*

Tableau 1 : Effets indésirables **Fréquence des effets indésirables observés au cours des études cliniques contrôlées contre placebo sur la dépression, le TOC, le trouble panique, l'ESPT et le trouble d'anxiété sociale. Analyse groupée et expérience post-commercialisation.**					
Classification par systèmes d'organes	**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)**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**
			faiblesses musculaires		
Affections du rein et des voies urinaires			pollakiurie, troubles de la miction, rétention urinaire, incontinence urinaire*, polyurie, nycturie	difficultés au début de la miction*, oligurie	
Affections des organes de reproduction et du sein	échec de l'éjaculation	irrégularités menstruelles*, dysfonction érectile	dysfonction sexuelle (voir rubrique 4.4), ménorragie, hémorragie vaginale, dysfonction sexuelle féminine (voir rubrique 4.4)	galactorrhée*, vulvovaginite atrophique, écoulement génital, balanoposthite*§, gynécomastie*, priapisme*	hémorragie du post-partum*†
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue*	malaise*, douleur thoracique*, asthénie*, fièvre*	œdème périphérique*, frissons, troubles de la démarche*, soif	hernie, diminution de la tolérance au médicament	
Investigations		prise de poids*	augmentation de l'alanine aminotransférase*, augmentation de l'aspartate aminotransférase*, perte de poids*	augmentation du cholestérol sanguin*, altération des paramètres biologiques, altérations du sperme, altération de la fonction plaquettaire*§	

Tableau 1 : Effets indésirables **Fréquence des effets indésirables observés au cours des études cliniques contrôlées contre placebo sur la dépression, le TOC, le trouble panique, l'ESPT et le trouble d'anxiété sociale. Analyse groupée et expérience post-commercialisation.**					
Classification par systèmes d'organes	**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)**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		blessures			
Actes médicaux et chirurgicaux				procédure de vasodilatation	
	* Effet indésirable identifié après la commercialisation § Fréquence de l'effet indésirable représentée par la limite supérieure estimée de l'intervalle de confiance à 95 % en utilisant la « règle de 3 ». † L'événement a été rapporté pour la classe thérapeutique des ISRS/IRSN (voir rubriques 4.4 et 4.6).				

Symptômes de sevrage observés après l'interruption du traitement par la sertraline
L'interruption de la sertraline (en particulier lorsqu'elle est brutale) entraîne généralement des symptômes de sevrage. Les effets les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : 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. Généralement, ces événements sont de sévérité légère à modérée et 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 son retrait progressif par diminution graduelle de la posologie (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

Population pédiatrique
Chez les 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 cliniques contrôlées (n = 281 patients traités par la sertraline) :
Très fréquent (≥ 1/10) : céphalées (22 %), insomnie (21 %), diarrhée (11 %) et nausées (15 %).
Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) : douleur thoracique, manie, fièvre, vomissements, anorexie, instabilité affective, agressivité, agitation, nervosité, troubles de l'attention, sensations vertigineuses, hyperkinésie, migraine, somnolence, tremblements, troubles visuels, bouche sèche, dyspepsie, cauchemars, fatigue, incontinence urinaire, éruption cutanée, acné, épistaxis, flatulences.
Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) : allongement de l'intervalle QT sur l'ECG (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1), tentative de suicide, convulsions, troubles extrapyramidaux, paresthésie, dépression, hallucinations, purpura, hyperventilation, anémie, altérations de la fonction hépatique, augmentation de l'alanine aminotransférase, cystite, herpès, otite externe, douleur auriculaire, douleur oculaire, mydriase, malaise, hématurie, éruption cutanée pustuleuse, rhinite, blessures, diminution du poids, contractions musculaires, rêves anormaux, apathie, albuminurie, pollakiurie, polyurie, douleur au sein, troubles menstruels, alopécie, dermatite, troubles cutanés, odeur cutanée anormale, urticaire, bruxisme, rougeur.
Fréquence indéterminée : énurésie.

Effets de classe
Les études épidémiologiques, réalisées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent une augmentation du risque de fractures osseuses chez les patients recevant des ISRS ou des 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 Centre National de Pharmacovigilance ou sécurité du médicament Pfizer Tunisie.

4.9 Surdosage

Toxicité
La sertraline présente une marge de sécurité qui dépend de la population de patients et/ou de l'utilisation de médicaments concomitants. Des décès ont été rapportés en relation avec des surdosages de sertraline, seule ou en association avec d'autres médicaments et/ou de l'alcool. Par conséquent, tout surdosage doit être pris en charge au moyen d'un traitement clinique agressif.

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

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

Prise en charge
Il n'existe aucun antidote spécifique à la sertraline. Il est recommandé d'établir et de maintenir la perméabilité des voies respiratoires et, si nécessaire, d'assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. Le charbon végétal activé, qui peut être utilisé avec un cathartique, peut être aussi, voire plus, efficace qu'un lavement gastrique, et doit être envisagé dans le traitement du surdosage. L'induction de vomissements n'est pas recommandée. La surveillance des paramètres cardiaques (p. ex. par ECG) et des signes vitaux est 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, il est peu probable qu'une diurèse forcée, une dialyse, une hémoperfusion ou une exsanguino-transfusion s'avèrent bénéfiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Code ATC : N06AB06.

Mécanisme d'action
La sertraline est un inhibiteur spécifique et puissant de la capture neuronale de la sérotonine (5-HT) *in vitro*, qui entraîne la potentialisation des effets de la 5-HT chez l'animal. Elle exerce des effets très faibles sur la recapture neuronale de la noradrénaline et de la dopamine. Aux doses thérapeutiques, la sertraline bloque la capture de la sérotonine dans les plaquettes humaines. Elle est dénuée d'activité stimulante, sédative ou anticholinergique et de cardiotoxicité chez l'animal. Au cours des études cliniques contrôlées menées 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 recapture de la 5-HT, la sertraline ne potentialise 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 antidépresseurs cliniquement efficaces et médicaments anti-obsessionnels.

La sertraline n'a montré aucun risque de dépendance. Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, visant à comparer le risque de dépendance à la sertraline, l'alprazolam et la D-amphétamine chez l'homme, la sertraline n'a entraîné aucun effet subjectif évident indiquant un risque d'abus. En revanche, les sujets participant à l'étude ont attribué des scores significativement supérieurs à l'alprazolam et à la D-amphétamine par rapport au placebo pour les évaluations de dépendance médicamenteuse, d'euphorie et de risque d'abus. La sertraline n'a entraîné ni la stimulation et 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'autoadministrer de la cocaïne, et elle ne se substitue pas au stimulus discriminatif de la D-amphétamine ou du pentobarbital chez ces animaux.

Efficacité et sécurité clinique

Épisode dépressif majeur
Une étude a été effectuée chez des patients dépressifs non hospitalisés ayant montré une réponse au terme d'une phase initiale de traitement en ouvert de huit semaines par la sertraline 50 à 200 mg/jour. Ces patients (n = 295) ont été randomisés pour recevoir soit de la sertraline 50 à 200 mg/jour, soit un placebo au cours d'une seconde phase en double aveugle de 44 semaines. Un taux de rechute statistiquement 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 le traitement 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 a été respectivement de 83,4 % et 60,8 %.

État 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, le taux de répondeurs à la sertraline par rapport au placebo a été similaire chez les hommes et chez les femmes (femmes : 57,2 % *vs* 34,5 % ; hommes : 53,9 % *vs* 38,2 %). Le nombre de patients hommes et femmes dans les essais groupés 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, durée plus importante du traitement, source du traumatisme) corrélées à un effet moindre.

Électrophysiologie cardiaque
Dans une étude approfondie consacrée au QTc, réalisée à l'état d'équilibre à des expositions suprathérapeutiques sur des volontaires sains (traités par 400 mg/jour, le double de la dose quotidienne maximale recommandée), la limite supérieure de l'IC à 90 % bilatéral pour la différence moyenne des moindres carrés à des temps correspondants du QTcF entre sertraline et placebo (11,666 ms) s'est révélée supérieure au seuil prédéfini de 10 ms 4 heures après la dose. L'analyse de l'exposition-réponse a indiqué une relation légèrement positive entre QTcF et concentration plasmatique de sertraline (0,036 ms/[ng/ml] ; $p < 0,0001$). Selon le modèle de réponse à l'exposition, le seuil pour l'allongement cliniquement significatif du QTcF (c.-à-d. afin que l'IC à 90 % prévu dépasse 10 ms) est au moins 2,6 fois supérieur à la C_{max} moyenne (86 ng/ml) après la dose recommandée la plus élevée de sertraline (200 mg/jour) (voir rubriques 4.4, 4.5, 4.8 et 4.9).

TOC de l'enfant
La sécurité 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 dépressifs présentant un trouble obsessionnel compulsif (TOC). Après une semaine de traitement en simple aveugle contre placebo, les patients ont été randomisés pour recevoir un traitement de douze semaines à doses flexibles de sertraline ou de placebo. Les enfants (âgés de 6 à 12 ans) ont commencé le traitement à la dose de 25 mg. Les patients traités par la sertraline ont fait état d'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 l'échelle *CGI Improvement* ($p = 0,002$). En outre, une tendance à une amélioration plus importante dans le groupe sertraline que dans le groupe placebo a également été observée sur l'échelle *CGI Severity* ($p = 0,089$). Sur l'échelle CY-BOCS, le score moyen à l'inclusion et la variation du score par rapport à l'inclusion ont été de $22,25 \pm 6,15$ et $-3,4 \pm 0,82$, respectivement, pour le groupe placebo ; pour le groupe sertraline, le score moyen à l'inclusion et la variation du score par rapport à l'inclusion ont été de $23,36 \pm 4,56$ et $-6,8 \pm 0,87$, respectivement. Au cours d'une analyse *post-hoc*, le pourcentage de répondeurs, définis comme les patients présentant une réduction de 25 % ou plus du score à l'échelle CY-BOCS (le paramètre d'efficacité principal) entre l'inclusion et le point d'évaluation, a été de 53 % dans le groupe traité par la sertraline, contre 37 % dans le groupe traité par le placebo ($p = 0,03$).

Aucune donnée sur la sécurité et l'efficacité à long terme n'est disponible pour cette population pédiatrique.

Population pédiatrique
Aucune donnée n'est disponible chez les enfants de moins de 6 ans.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Chez l'homme, après administration d'une dose orale quotidienne de 50 à 200 mg pendant 14 jours, la concentration plasmatique maximale de sertraline est atteinte entre 4,5 et 8,4 heures après l'administration quotidienne du médicament.

Les aliments ne modifient pas de manière significative la biodisponibilité des comprimés de sertraline.

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

Biotransformation
La sertraline subit un métabolisme de premier passage hépatique important.

Sur la base de données cliniques et *in vitro*, on peut conclure que la sertraline a plusieurs voies métaboliques, y compris le CYP3A4, le CYP2C19 (voir rubrique 4.5) et le CYP2B6. La sertraline et son principal métabolite, la desméthylsertraline, sont aussi des substrats de la glycoprotéine P *in vitro*.

Élimination
La demi-vie plasmatique moyenne de la sertraline est d'environ 26 heures (intervalle posologique de 22 à 36 heures). Conformément à la demi-vie d'élimination terminale, il existe une accumulation d'un facteur d'environ 2 jusqu'à la concentration d'équilibre, qui est atteinte 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 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 (< 0,2 %) de sertraline inchangée est excrétée dans l'urine.

Linéarité/non-linéarité
La sertraline présente des propriétés pharmacocinétiques dose-dépendantes dans la plage de dose allant de 50 à 200 mg.

Propriétés pharmacocinétiques chez des groupes de patients spécifiques

Population pédiatrique atteinte de TOC
La pharmacocinétique de la sertraline a été étudiée chez 29 patients pédiatriques âgés de 6 à 12 ans et chez 32 patients adolescents âgés de 13 à 17 ans. Les patients ont reçu une dose initiale de 25 mg ou 50 mg, qui a ensuite été augmentée progressivement sur 32 jours jusqu'à atteindre une dose quotidienne de 200 mg. Les schémas posologiques démarrant à 25 mg et à 50 mg ont été tolérés de la même manière. À l'état d'équilibre pour la dose de 200 mg, le taux plasmatique de sertraline du groupe âgé de 6 à 12 ans a été supérieur d'environ 35 % à celui du groupe âgé de 13 à 17 ans, et de 21 % à celui 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 une augmentation graduelle par paliers de 25 mg sont donc recommandées chez les enfants, en particulier ceux de faible poids corporel. Les adolescents peuvent recevoir des doses identiques à celles des adultes.

Adolescents et sujets âgés
Le profil pharmacocinétique chez les adolescents et les sujets âgés ne présente pas de différence significative par rapport à celui observé chez les adultes âgés de 18 à 65 ans.

Insuffisance hépatique
Chez les patients présentant une insuffisance 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

La concentration plasmatique de sertraline s'est avérée plus élevée de 50 % chez les métaboliseurs lents que chez les métaboliseurs rapides du CYP2C19. La signification clinique n'est pas claire et la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse clinique des patients.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques 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 fœtotoxicité observée était probablement imputable à la toxicité maternelle. La survie après la naissance et le poids corporel des petits n'ont été diminués qu'au cours du premier jour suivant la mise bas. Des données ont démontré que la mortalité post-natale précoce était due à l'exposition *in utero* après le 15e jour de gestation. Les retards de développement post-natal observés chez les petits des femelles traitées étaient probablement dus aux effets sur les mères et ne permettent donc pas d'évaluer les risques chez l'être humain.

Les données provenant de rongeurs et de non-rongeurs ne révèlent pas d'effets sur la fertilité.

Études sur animaux juvéniles

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Calcium hydrogène phosphate dihydraté, Carboxymethylamidon sodique, Cellulose microcrstalline, Hydroxypropylcellulose, Stéarate de magnésium végétal, Opadray YS-1-7006, Opadry YS-1-7003.

6.2 Incompatibilité

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

48 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

15 ou 30 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC blanc opaque /Aluminium).

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

PFIZER TUNISIE
Immeuble Royal Garden,
Avenue Erriel, Cité les Pins, Les Berges du Lac 2
Tunis – 1053
Tunisie

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

Zoloft boite de 15 : **9243141**
Zoloft boite de 30 : **9243142**

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

Boîte de 15 :
Date de la première autorisation : 18 Décembre 2006
Date du dernier renouvellement : 18 Décembre 2021

Boîte de 30 :
Date de la première autorisation : 28 Juin 2017
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

15 mars 2022

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A