

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr MYLAN-SERTRALINE

(chlorhydrate de sertraline)
en capsules à 25, à 50 et à 100 mg
antidépresseur — antipanique — antiobsessionnel

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, Ontario
M8Z 2S6

Date de révision :
Le 29 août 2018

N° de contrôle : 218939

NOM DU MÉDICAMENT

Pr MYLAN-SERTRALINE

(chlorhydrate de sertraline)

en capsules à 25, 50 et 100 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

antidépresseur — antipanique — antiobsessionnel

MODE D'ACTION

Le mode d'action du chlorhydrate de sertraline serait lié à sa capacité d'inhiber le recaptage de la sérotonine par les neurones. Il n'agit que faiblement sur le recaptage neuronal de la noradrénaline et de la dopamine. Chez l'humain, les doses thérapeutiques du chlorhydrate de sertraline inhibent le recaptage de la sérotonine dans les plaquettes.

Comme la plupart des antidépresseurs efficaces, le chlorhydrate de sertraline régularise à la baisse les récepteurs cérébraux de la noradrénaline et de la sérotonine chez l'animal. À l'issue des études portant sur la fixation aux récepteurs, le chlorhydrate de sertraline n'a pas révélé d'affinité notable pour les points de fixation adrénergiques (α_1 , α_2 et bêta), cholinergiques, dopaminergiques, histaminergiques, sérotoninergiques (5-HT1A, 5-HT1 B et 5-HT2) et enfin, pour ceux du GABA et de la benzodiazépine.

Au cours des études comparatives avec placebo menées chez des volontaires sains, le chlorhydrate de sertraline n'a pas entraîné de somnolence et il n'a pas altéré les capacités psychomotrices.

Pharmacocinétique: On a observé qu'après l'administration répétée d'une seule dose quotidienne de 200 mg, par voie orale, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la sertraline est atteinte en l'espace de 6 à 8 heures, qu'elle se chiffre à 0,19 $\mu\text{g/mL}$ et que l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC) est de 2,8 mg.h/L. Pour la déméthylsertraline, la C_{max} est de 0,14 $\mu\text{g/mL}$, la demi-vie de 65 heures et l'ASC de 2,3 mg.h/L. Après l'administration orale simple ou répétée d'une dose quotidienne variant entre 50

et 400 mg/jour, la demi-vie d'élimination terminale est de 26 heures en moyenne. Dans la gamme posologique thérapeutique de la sertraline, soit de 50 à 200 mg/jour on a mis en évidence une pharmacocinétique linéaire en fonction de la dose.

Il semble que les aliments entraînent une hausse de la biodisponibilité d'environ 40 %; on recommande donc d'administrer Mylan-Sertraline aux repas.

La sertraline est largement métabolisée en N-déméthylsertraline, laquelle n'exerce qu'un effet thérapeutique négligeable. La sertraline et la N-déméthylsertraline subissent toutes deux une désamination oxydative suivie d'une réduction, d'une hydroxylation et d'une glucuroconjugaison. L'excrétion biliaire des métabolites est importante.

La sertraline se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 98 % environ. On n'a pas encore entièrement évalué les interactions entre la sertraline et les autres médicaments comportant un taux élevé de fixation aux protéines. (Voir **PRÉCAUTIONS**).

La pharmacocinétique de la sertraline ne semble pas varier, quel que soit l'âge du patient. Après l'administration de doses multiples chez des personnes âgées, on a constaté que la concentration plasmatique de la N-déméthylsertraline avait triplé; cependant, on ignore la portée clinique de cette observation.

Les analyses effectuées pour vérifier si la réponse au traitement pouvait varier en fonction du sexe ont été négatives.

Maladies hépatiques et rénales : La pharmacocinétique de la sertraline chez les patients souffrant d'un dysfonctionnement hépatique ou rénal important a été évaluée. (Voir les rubriques **PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Essais cliniques :

Trouble panique: On a mené quatre essais cliniques comparatifs avec placebo — deux à doses fixes et deux à doses variables — pour évaluer l'efficacité du chlorhydrate de sertraline pour le traitement du trouble panique. On a noté dans la dernière semaine du traitement, lors des

deux essais à doses variables et de l'un des essais à doses fixes (soit, la 10^e ou la 12^e semaine, selon l'étude), une différence statistiquement significative en faveur du chlorhydrate de sertraline entre les groupes-sertraline et les groupes témoins sur le plan de la diminution moyenne du nombre d'attaques de panique avérées depuis le début du traitement (analyse avec report en aval de la dernière observation). Étant donné que les deux essais à doses variables avaient été menés à partir du même protocole, il a été possible d'en regrouper les données. Au début de l'essai, le nombre hebdomadaire moyen d'attaques de panique avérées était de 6,2 (N = 167) chez le groupe traité par le chlorhydrate de sertraline et de 5,4 (N = 175) chez le groupe témoin. La 10^e semaine (analyse avec report en aval de la dernière observation), le nombre hebdomadaire d'attaques de panique avait diminué de 4,9 par rapport au début de l'essai chez le groupe-sertraline et de 2,5 chez le groupe témoin. Lors de l'évaluation finale, 69 % des patients du groupe-sertraline contre 57 % des patients du groupe témoin n'avaient plus d'attaques de panique. La dose quotidienne moyenne administrée durant la dernière semaine des essais à doses variables était de 120 mg (éventail : de 25 à 200 mg). En ce qui concerne les études à doses fixes, la corrélation entre les effets du médicament et la dose administrée (de 50 à 200 mg/j) n'a pas été clairement établie.

Trouble obsessionnel-compulsif: On a mené cinq essais cliniques comparatifs avec placebo chez des adultes — quatre à doses variables (50 à 200 mg/j) et un à doses fixes (50, 100 ou 200 mg/j) — d'une durée de 8 à 16 semaines, afin d'évaluer l'efficacité du chlorhydrate de sertraline pour le traitement du trouble obsessionnel-compulsif. Dans trois des études à doses variables et chez deux groupes (50 et 200 mg) de l'étude à doses fixes, le chlorhydrate de sertraline s'est révélé supérieur au placebo quant à la variation moyenne des scores, entre le début et la fin des essais, aux échelles d'évaluation des obsessions et des compulsions de Yale-Brown ou du National Institute of Mental Health (analyse avec report en aval de la dernière observation). Lors des études à doses fixes, la corrélation entre l'effet du médicament et la dose administrée (de 50 à 200 mg/j) n'a pas été clairement établie. Durant la dernière semaine des essais à doses variables, la dose quotidienne moyenne administrée a varié, selon l'essai, entre 124 et 180 mg.

BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Deux études de biodisponibilité en aveugle, à répartition aléatoire, à dose unique et de type croisé avec inversion du traitement ont été menées. Etude de Mylan-Sertraline 100 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC.) et le Zoloft™ (chlorhydrate de sertraline) 100 mg (Pfizer Canada Inc.) Un test a été réalisé à jeun avec 22 hommes en bonne santé et l'autre test étudié l'effet de la nourriture dans 20 sujets sains.

Les données pharmacocinétiques sont présentées ci-dessous.

CHLORHYDRATE DE SERTRALINE (1 x 100 mg)

De données mesurées
Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (CV %)

| PARAMÈTRE | TEST ¹ | RÉFÉRENCE ² | RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES (%) | INTERVALLE DE CONFIANCE À 90 % |
|----------------------------------|------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| ASC ₀₋₇₂ (ng.h/mL) | 862,48 908,44 (31,95) | 811,71 861,73 (35,19) | 106 | De 102 à 111 |
| ASC _{0-∞} (ng.h/mL) | 1 055,91 1 143,53 (39,70) | 979,72 1 060,64 (40,76) | 108 | De 103 à 113 |
| C _{MAX} (ng/mL) | 31,57 32,50 (23,63) | 29,76 31,26 (30,95) | 106 | De 98 à 115 |
| *T _{MAX} (h) | 6,50 (16,94) | 6,41 (18,44) | – | – |
| *T _{1/2} | 29,16 (30,8) | 27,37 (27,7) | – | – |

¹ (Mylan-Sertraline)

² Zoloft^{MC} est fabriqué par Pfizer Canada inc. Canada

* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

CHLORHYDRATE DE SERTRALINE

(1 x 100 mg)

De données mesurées

Moyenne géométrique

Moyenne arithmétique (CV %)

| PARAMÈTRE | TEST ¹ | RÉFÉRENCE ² | RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES (%) | INTERVALLE DE CONFIANCE À 90 % |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| ASC ₀₋₇₂ (ng.h/mL) | 772,49 874,24 (50,48) | 796,69 857,53 (40,56) | 95 | De 85 à 106 |
| ASC _{0-∞} (ng.h/mL) | 893,34 1 052,56 (60,83) | 920,42 1 017,67 (48,59) | 97 | De 85 à 106 |
| C _{MAX} (ng/mL) | 32,07 35,69 (41,99) | 33,60 35,51 (33,08) | 93 | De 81 à 106 |
| *T _{MAX} (h) | 6,30 (28,25) | 5,70 (18,96) | – | – |
| *T _{1/2} | 24,35 (30,9) | 24,61 (27,2) | – | – |

¹ (Mylan-Sertraline)

² Zoloft^{MC} est fabriqué par Pfizer Canada inc. Canada

* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

INDICATIONS

Adultes

Dépression :

Mylan-Sertraline (chlorhydrate de sertraline) est indiqué pour soulager les symptômes de la dépression. Cependant, l'effet antidépresseur de la sertraline chez les malades déprimés hospitalisés n'a pas encore fait l'objet d'études suffisantes.

Selon une étude comparative avec placebo d'une durée de plus de 44 semaines, menée en Europe chez des sujets ayant répondu favorablement à la sertraline, ce médicament pourrait être utile pour un traitement d'entretien permettant de prévenir la réapparition des symptômes dépressifs.

Cependant, à cause de certaines restrictions méthodologiques, on doit se garder de tirer des conclusions sur la prolongation du traitement à partir des résultats de cette étude.

Trouble panique:

Mylan-Sertraline est indiqué pour le soulagement symptomatique du trouble panique avec ou sans agoraphobie. On a démontré l'efficacité du chlorhydrate de sertraline par des essais comparatifs d'une durée de 10 à 12 semaines chez des patients souffrant du trouble panique selon les critères diagnostiques du DSM-III-R.

On n'a pas mené d'essais comparatifs avec placebo pour évaluer systématiquement l'efficacité à long terme du chlorhydrate de sertraline (c'est-à-dire pendant plus de 12 semaines) pour le soulagement symptomatique du trouble panique. Par conséquent, les médecins qui décident de prescrire - Mylan-Sertraline pour une période prolongée devraient réévaluer l'efficacité du traitement à intervalles réguliers.

Trouble obsessionnel-compulsif :

Mylan-Sertraline (chlorhydrate de sertraline) est indiqué pour le soulagement symptomatique du trouble obsessionnel-compulsif (TOC). Les obsessions ou les compulsions doivent causer une détresse marquée, être perçues comme étant irrépressibles, occasionner une perte de temps considérable ou entraver de façon notable les activités sociales ou professionnelles du sujet.

On n'a pas mené d'essais comparatifs avec placebo pour évaluer systématiquement l'efficacité à long terme du chlorhydrate de sertraline (c'est-à-dire pendant plus de 12 semaines) pour le soulagement symptomatique du TOC. Par conséquent, les médecins qui décident de prescrire Mylan-Sertraline pour une période prolongée devraient réévaluer l'efficacité du traitement à intervalles réguliers.

Enfants (moins de 18 ans)

Mylan-Sertraline (chlorhydrate de sertraline) n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans. (*Voir les rubriques* **MISE EN GARDE : LIEN POTENTIEL AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, COMPRENANT DES COMPORTEMENTS D'AUTODESTRUCTION** *et* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.**)

CONTRE-INDICATIONS

Mylan-Sertraline (chlorhydrate de sertraline) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament.

Avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase

On a rapporté des réactions graves, dont certaines ont été fatales, chez des patients ayant reçu du chlorhydrate de sertraline en association avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), y compris avec la sélégiline, un IMAO sélectif, et le moclobémide, un IMAO réversible ou IRMAO (inhibiteur réversible de la monoamine oxydase) et le linézolide, un antibiotique et un IRMAO non sélectif, et le chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène), un IMAO. Certains cas ont présenté des caractéristiques rappelant le syndrome sérotoninergique. On a rapporté des cas semblables avec d'autres antidépresseurs administrés en concomitance avec un IMAO, ainsi que chez des patients ayant amorcé un traitement par un IMAO peu de temps après l'arrêt d'un autre antidépresseur. Parmi les symptômes d'interaction médicamenteuse entre un ISRS et un IMAO, on compte l'hyperthermie, la rigidité, la myoclonie, l'instabilité du système nerveux autonome pouvant s'accompagner de fluctuations rapides des signes vitaux, une altération de l'état mental pouvant se manifester par de la confusion, de l'irritabilité et une très grande agitation évoluant vers le délire et le coma. Par conséquent, il est déconseillé d'administrer du chlorhydrate de sertraline en concomitance avec un IMAO. On doit attendre 14 jours au moins après l'arrêt du traitement par un IMAO avant d'amorcer un traitement par du chlorhydrate de sertraline et vice versa.

Pimozide:

L'emploi concomitant de Mylan-Sertraline et de pimozide est contre-indiqué car il a été démontré que Mylan-Sertraline augmente le taux plasmatique de pimozide. L'augmentation des taux de pimozide dans le sang peut donner suite à une prolongation de l'intervalle QT et de graves arythmies, y compris une torsade de pointes. (Voir les rubriques **PRÉCAUTIONS** et **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.**)

MISE EN GARDE

LIEN POTENTIEL AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, COMPRENANT DES COMPORTEMENTS D'AUTODESTRUCTION.

- **Enfants : Données obtenues lors d'essais cliniques comparatifs avec placebo : Des analyses récentes des bases de données sur l'innocuité provenant d'essais cliniques comparatifs avec placebo sur les ISRS et d'autres antidépresseurs récents laissent croire que l'emploi de ces médicaments chez des patients de moins de 18 ans peut être associé à des changements comportementaux et émotionnels, notamment une augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires par rapport au placebo.**

- **Le faible nombre de sujets par groupe dans la base de données provenant d'essais cliniques, de même que la variabilité des taux obtenus dans les groupes placebo, ne permettent pas de tirer de conclusions définitives sur les marges d'innocuité relatives de ces médicaments.**

- **Adultes et enfants : données additionnelles**
On a signalé, relativement aux ISRS et à d'autres antidépresseurs récents, au cours des essais cliniques et depuis leur mise sur le marché, des cas de réactions indésirables graves de type agitation au cours desquels les sujets, enfants ou adultes, se sont infligés du mal ou en ont infligé à d'autres. Les effets indésirables de type agitation comprennent l'acathisie, l'agitation, la désinhibition, la labilité émotionnelle, l'hostilité, l'agressivité et la dépersonnalisation. Dans certains cas, ces réactions sont apparues plusieurs semaines après le début du traitement.

Une surveillance clinique rigoureuse doit être exercée afin de déceler les signes d'idées ou de comportements suicidaires chez tous les patients, peu importe leur âge. Il faut surveiller, entre autres, l'apparition de changements émotionnels ou comportementaux de type agitation.

Dans une méta-analyse d'essais cliniques comparatifs avec placebo dirigée par la FDA et portant sur des adultes de 18 à 24 ans atteints de troubles psychiatriques, le risque de comportement suicidaire s'est révélé plus élevé chez les sujets sous antidépresseur que chez les sujets sous placebo.

Les familles et les aidants des patients sous Mylan-Sertraline doivent être avisés de la nécessité de surveiller l'apparition d'agitation, d'anxiété, d'attaques de panique, d'hostilité, d'irritabilité, d'hypomanie, de manie, de changements inhabituels du comportement ou d'autres symptômes, de même que la survenue de tendances suicidaires surtout dans les premières semaines suivant le début du traitement ou un changement de dose. On devrait signaler ces symptômes sans délai à l'équipe soignante. La surveillance doit comprendre une observation quotidienne par les familles et les aidants.

Symptômes de sevrage

Les patients qui suivent un traitement par du chlorhydrate de sertraline NE doivent PAS l'interrompre brusquement, en raison du risque de symptômes de sevrage. On recommande donc, lorsque le médecin décide de cesser le traitement par un ISRS ou un autre antidépresseur récent, de réduire graduellement la dose, au lieu d'arrêter le traitement brusquement.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase : voir CONTRE-INDICATIONS

Risque de fracture:

Selon les études épidémiologiques, le risque de fracture augmenterait après l'administration de certains antidépresseurs, y compris les ISRS /les IRSN. Ce risque serait plus élevé au début du traitement; on a également observé un risque accru de fracture à des stades plus avancés du traitement. On doit envisager la possibilité d'une fracture lorsqu'on prend en charge des patients traités par Mylan-Sertraline. Il faut donc informer les personnes âgées et les patients présentant des risques importants de fracture que des effets indésirables augmentant l'éventualité d'une chute, comme des étourdissements et une hypotension orthostatique, peuvent survenir surtout au début du traitement, mais aussi peu de temps après la fin de l'administration du médicament. Selon les données préliminaires d'études d'observation, il y

aurait une corrélation entre l'administration d'ISRS /d'IRSN et une perte de densité osseuse chez les femmes et les hommes âgés. En attendant que l'on dispose d'autres données, on ne peut exclure la possibilité qu'un traitement à long terme avec un ISRS /un IRSN, y compris Mylan-Sertraline, ait un effet sur la densité osseuse, ce qui devrait être pris sérieusement en considération chez les patients atteints d'ostéoporose ou présentant d'autres facteurs de risque important de fracture.

PRÉCAUTIONS

Saignements anormaux

La prise d'un ISRS ou d'un IRSN, y compris le chlorhydrate de sertraline, peut augmenter le risque d'hémorragie en entravant l'agrégation plaquettaire. La prise concomitante d'acide acétylsalicylique, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine et d'autres anticoagulants peut accroître ce risque encore davantage. Des comptes rendus de cas et des résultats d'études épidémiologiques (de cohortes ou cas-témoins) ont mis en évidence une corrélation entre la prise de médicaments qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et la survenue d'hémorragies digestives. Les réactions hémorragiques associées à l'emploi d'un ISRS ou d'un IRSN allaient des ecchymoses, hématomes, épistaxis et pétéchies aux hémorragies mettant la vie du patient en danger.

Il faut mettre les patients en garde contre le risque d'hémorragie lié à la prise concomitante de chlorhydrate de sertraline et d'AINS, d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments ayant un effet sur la coagulation (*Voir la rubrique **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Avec les médicaments ayant un effet sur la fonction plaquettaire***). La prudence s'impose aussi chez les patients ayant des antécédents de trouble hémorragique ou une affection les prédisposant aux hémorragies (p. ex., thrombopénie).

Accès maniaques et hypomaniaques

Au cours des essais cliniques menés auprès de patients déprimés, on a observé des accès maniaques ou hypomaniaques chez environ 0,6 % des patients traités par du chlorhydrate de sertraline. On a également rapporté de tels accès chez une petite fraction des patients souffrant d'un trouble affectif majeur, qui prenaient un des antidépresseurs déjà sur le marché.

Acathisie

L'utilisation de sertraline a été associée à l'apparition d'une acathisie (agitation psychomotrice), un trouble caractérisé par un besoin subjectivement déplaisant ou angoissant de bouger, souvent accompagné d'une incapacité à rester immobile ou assis. Ces symptômes sont plus susceptibles d'apparaître pendant les premières semaines du traitement. Chez les patients qui présentent ces symptômes, une augmentation de la dose peut être nocive.

Cancérogenèse

À l'issue des études de cancérogenèse effectuées chez la souris de souche CD-1, l'administration de doses de sertraline allant jusqu'à 40 mg/kg a entraîné une hausse proportionnelle à la dose de la fréquence des adénomes hépatiques chez les souris mâles. Or, le taux d'apparition spontanée de l'adénome hépatique chez la souris CD-1 est très variable. On ne connaît pas l'importance clinique de cette observation.

Atteinte cardiovasculaire

Le chlorhydrate de sertraline n'a pas été administré à grande échelle ni évalué systématiquement chez les patients venant de faire un infarctus du myocarde ou souffrant d'une cardiopathie instable. Cependant, on a évalué les électrocardiogrammes de 1006 patients à qui on avait administré du chlorhydrate de sertraline au cours d'essais à double insu; selon ces données, le chlorhydrate de sertraline n'entraînerait pas d'altérations d'importance clinique de l'ECG.

À l'issue des études comparatives avec placebo, la fréquence des variations d'importance clinique (± 1520 mm Hg) de la tension artérielle était similaire entre les patients traités par du chlorhydrate de sertraline et les témoins.

Allongement de l'intervalle QTc et torsade de pointes

La sertraline a entraîné un allongement proportionnel à sa concentration de l'intervalle QTc (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Électrophysiologie cardiaque**). Des cas d'allongement de l'intervalle QTc et de torsade de pointes ont été signalés après la commercialisation de la sertraline, y compris aux doses thérapeutiques.

Les torsades de pointes sont une forme de tachyarythmie ventriculaire polymorphe. En général, le risque de torsade de pointes augmente avec l'ampleur de l'allongement de l'intervalle QTc qu'entraîne le médicament. Une torsade de pointes peut être asymptomatique ou encore, le sujet peut avoir des étourdissements ou des palpitations, faire une syncope ou des convulsions. Des torsades de pointes soutenues peuvent évoluer vers la fibrillation ventriculaire pour aboutir à la mort subite par arrêt cardiaque.

Pour la plupart, ces événements se sont produits en présence d'autres facteurs de risque, comme des affections concomitantes, la prise de médicaments réputés perturber l'équilibre électrolytique ou allonger l'intervalle QT, et le surdosage.

Il convient de prescrire avec prudence la sertraline aux patients exposés à un plus grand risque d'allongement de l'intervalle QT, y compris, mais sans s'y limiter, aux patients chez qui l'on soupçonne que le risque de torsades de pointes est plus élevé que la normale sous l'effet de médicaments pouvant prolonger l'intervalle QTc, aux patients atteints d'une affection cardiovasculaire ou présentant des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, ou encore à ceux qui prennent des agents réputés allonger l'intervalle QT, surtout s'ils sont exposés à un tel risque (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et SURDOSAGE*).

Dans la population générale, les facteurs de risque de torsades de pointes comprennent, sans s'y limiter : le fait d'être une femme, l'âge avancé (≥ 65 ans); un intervalle QT/QTc déjà plus long que la normale; la présence de variantes génétiques ayant un effet sur les canaux ioniques cardiaques ou les protéines régulatrices, particulièrement le phénotype du syndrome du QT long congénital; les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque survenue avant l'âge de 50 ans; les cardiopathies (p. ex., ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, hypertrophie ventriculaire gauche, cardiomyopathie, trouble de la conduction); les antécédents d'arythmie (surtout les arythmies ventriculaires, la fibrillation auriculaire ou le rétablissement récent du rythme normal à la suite d'un épisode de fibrillation auriculaire); les déséquilibres électrolytiques (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou des troubles qui risquent de causer des déséquilibres électrolytiques (p. ex., troubles alimentaires); la bradycardie (moins de 50 battements par minute); les accidents

neurologiques aigus (p. ex., hémorragie cérébrale ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien); le diabète; et les atteintes du système nerveux autonome.

Les professionnels de la santé qui prescrivent des médicaments allongeant l'intervalle QTc doivent informer les patients de la nature des variations électrocardiographiques que ces médicaments peuvent causer et de leurs conséquences, des maladies et des troubles sous-jacents qui sont considérés comme des facteurs de risque, des interactions médicamenteuses établies ou prévisibles, des symptômes évocateurs d'une arythmie, des mesures de prise en charge du risqué et de toute autre considération pertinente concernant l'utilisation du médicament.

En présence de diabète ou d'un déséquilibre glycémique

Des nouveaux cas de diabète ont été signalés chez des patients prenant un ISRS, y compris chlorhydrate de sertraline. Un déséquilibre glycémique, dont l'hypoglycémie et l'hyperglycémie, a également été rapporté chez des patients atteints ou non de diabète. On doit donc surveiller les patients pour détecter la survenue d'éventuels signes et symptômes de fluctuation de la glycémie. Les patients diabétiques doivent faire l'objet d'un suivi particulier quant à leur glycémie; une modification de la dose d'insuline ou de l'hypoglycémiant oral pris en concomitance pourrait s'avérer nécessaire.

Arrêt du traitement par Mylan-Sertraline :

Lorsqu'un traitement par Mylan-Sertraline est arrêté, il faut exercer une surveillance étroite des patients pour déceler tout symptôme qui pourrait être associé à l'arrêt du traitement (p.ex., étourdissements, rêves anormaux, troubles sensoriels – incluant les paresthésies et une sensation de chocs électriques – agitation, anxiété, fatigue, confusion, céphalées, tremblements, nausées, vomissements et sudation, ou d'autres symptômes qui pourraient être d'importance clinique). (*Voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES.*) On recommande de réduire graduellement la dose sur plusieurs semaines, au lieu d'arrêter brusquement le traitement, si possible. Si des symptômes intolérables apparaissent après une diminution de la dose ou à l'arrêt complet du traitement, il faut ajuster la dose en fonction de la réponse clinique du patient. (*Voir les rubriques EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.*)

Électroconvulsivothérapie:

On n'a pas effectué d'études cliniques sur l'association des électrochocs avec le chlorhydrate de sertraline.

En présence d'une atteinte hépatique :

Le chlorhydrate de sertraline est largement métabolisé par le foie. On a effectué une étude pharmacocinétique portant sur l'administration d'une dose unique chez des patients atteints d'une cirrhose bénigne et stable. L'étude a mis en évidence une prolongation de la demi-vie d'élimination de la sertraline et une augmentation de l'ASC comparativement aux sujets sains. Les effets de chlorhydrate de sertraline n'ont pas été étudiés dans les cas de dysfonctionnement hépatique modéré ou grave. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence quand on administre de la sertraline à des patients atteints d'une hépatopathie. Le cas échéant, on devrait songer à administrer une dose plus faible ou à espacer les doses (*Voir les rubriques* **MODE D'ACTION** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.**)

Hyponatrémie :

L'hyponatrémie peut résulter de l'emploi d'un ISRS ou d'un IRSN, y compris la sertraline. De nombreux cas d'hyponatrémie semblent être attribuables à un syndrome de Schwartz-Bartter (sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique). Des cas de patients dont le taux sérique de sodium était inférieur à 110 mmol/L ont été signalés. Les personnes âgées sont plus exposées au risque d'hyponatrémie associé à l'emploi d'un ISRS ou d'un IRSN. Les personnes qui prennent des diurétiques et les patients présentant une déplétion volumique pourraient également être exposés à un risque plus élevé (*voir* Administration aux personnes âgées). On a rapporté plusieurs cas d'hyponatrémie, qui ont semblé se résorber à l'arrêt du traitement par la sertraline. Il faut envisager l'arrêt du traitement par la sertraline chez les patients qui présentent des signes ou des symptômes d'hyponatrémie et instaurer le traitement médical approprié.

Parmi les signes et les symptômes d'hyponatrémie, on compte : les céphalées, les difficultés de concentration, les troubles de la mémoire, la confusion, des faiblesses et un manque d'équilibre pouvant occasionner des chutes. Dans les cas les plus graves, on note : les hallucinations, la syncope, les crises convulsives, le coma, l'arrêt respiratoire et la mort.

Induction des enzymes microsomiques :

On a démontré que le chlorhydrate de sertraline entraîne une induction des enzymes hépatiques d'après la baisse de la demi-vie de la phénazone. Le degré d'induction reflète cependant une modification du métabolisme hépatique dénuée d'importance clinique.

Risques professionnels :

Tout psychotrope peut altérer le jugement, la pensée et les capacités motrices; par conséquent, on doit recommander au patient d'éviter de conduire ou de faire fonctionner des machines qui peuvent être dangereuses jusqu'à ce qu'il soit en mesure de juger si le médicament altère ou non ses facultés.

Ophthalmologique

Glaucome à angle fermé

Comme les autres antidépresseurs, Mylan-Citalopram peut causer une mydriase pouvant déclencher un glaucome aigu à angle fermé chez le patient dont les angles oculaires sont étroits. Les fournisseurs de soins de santé doivent donc aviser les patients qu'ils doivent obtenir immédiatement une attention médicale si une douleur oculaire, des changements visuels ou de l'oedème et des rougeurs oculaires ou périoculaires surviennent.

Dépendance physique ou psychique :

Lors d'une étude comparative avec placebo, en double insu et avec répartition aléatoire visant à comparer le risque d'usage abusif du chlorhydrate de sertraline à celui de l'alprazolam et de la d-amphétamine chez l'humain, le chlorhydrate de sertraline n'a pas entraîné les signes subjectifs d'abus potentiel déjà observés dans le cas des deux autres médicaments (p. ex., euphorie, attrait pour la substance). L'expérience clinique acquise avant la commercialisation du chlorhydrate de sertraline n'a pas occasionné de comportements témoignant d'une quête du médicament. Chez les animaux de laboratoire, le chlorhydrate de sertraline n'a pas de potentiel d'abus lié à des effets stimulants ou à des effets déprimeurs (analogues à ceux des barbituriques) du SNC. Cependant, comme avec tout médicament agissant sur le SNC, les médecins doivent évaluer les patients avec soin pour connaître tout antécédent d'abus de drogues et, le cas échéant, les observer de près, afin de déceler tout signe d'emploi abusif de

Mylan-Sertraline (p. ex. : apparition d'une tolérance, augmentation de la dose ou quête du médicament).

Fonction plaquettaire :

On a rapporté de rares cas d'altération de la fonction plaquettaire et d'anomalies des résultats de laboratoire chez des patients qui prenaient du chlorhydrate de sertraline. Bien qu'on ait rapporté des cas de saignements anormaux ou de purpura chez plusieurs patients traités par du chlorhydrate de sertraline, on n'a pu établir avec certitude s'il existait un lien de cause à effet entre ces anomalies et la prise de chlorhydrate de sertraline (*Voir la rubrique*

PRÉCAUTIONS, Saignements anormaux).

En présence d'une atteinte rénale

Étant donné que le chlorhydrate de sertraline est largement métabolisé, l'excrétion du médicament dans l'urine sous forme inchangée constitue une voie d'élimination de peu d'importance. Chez des patients souffrant d'un dysfonctionnement rénal léger à modéré (clairance de la créatinine de 30 à 60 mL/min) ou modéré à grave (clairance de la créatinine de 10 à 29 mL/min) ayant reçu des doses multiples de sertraline, les paramètres pharmacocinétiques (AUC_{0-24} ou C_{max}) n'ont pas varié de façon significative par rapport à ceux des témoins. Les demi-vies se sont révélées comparables et on n'a noté aucune différence en ce qui a trait au taux de fixation aux protéines plasmatiques entre les groupes étudiés. Cette étude confirme, qu'étant donné le faible taux d'excrétion rénale de la sertraline, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en fonction du degré de l'atteinte rénale.

Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques :

Il est arrivé, quoique rarement, que des manifestations s'apparentant au syndrome sérotoninergique ou au syndrome malin des neuroleptiques soient signalées durant le traitement par Mylan-Sertraline, en particulier lorsque celui-ci était administré en concomitance avec d'autres médicaments sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques et d'autres antagonistes de la dopamine. Comme ces syndromes peuvent entraîner des troubles qui risquent de mettre en danger la vie du patient, il faut interrompre le traitement par Mylan-Sertraline à l'apparition d'un ensemble de symptômes évocateurs (tels que hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité neurovégétative accompagnée parfois de fluctuations rapides

des signes vitaux et changements de l'état mental, notamment confusion, irritabilité et agitation extrême évoluant vers le délire et le coma) et instaurer un traitement symptomatique de soutien. À cause du risque de syndrome sérotoninergique ou de syndrome malin des neuroleptiques, il ne faut pas administrer Mylan-Sertraline en association avec un inhibiteur de la MAO (y compris le linézolide, un antibiotique, et le chlorure de méthylthioninium ou bleu de méthylène) ou un précurseur de la sérotonine (comme les amphétamines, le L-tryptophane et l'oxitriptan); il faut l'administrer avec prudence ou l'éviter lorsque c'est possible chez les patients qui prennent d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, fenfluramine, lithium, tramadol, millepertuis, la plupart des antidépresseurs tricycliques, autres antidépresseurs et fentanyl), des neuroleptiques/des antipsychotiques ou d'autres agents antidopaminergiques (*Voir les rubriques **CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES***).

Crises épileptiques :

On n'a pas étudié l'effet du chlorhydrate de sertraline chez les sujets souffrant de crises épileptiques. En effet, on a exclu ces patients des essais cliniques effectués avant la mise sur le marché du chlorhydrate de sertraline. Par ailleurs, on n'a signalé aucune crise épileptique parmi les quelque 3 000 patients traités par du chlorhydrate de sertraline durant les essais cliniques sur le traitement de la dépression. Cependant, durant les essais cliniques sur le traitement du trouble obsessionnel-compulsif, 4 patients, sur les quelque 1800 qui ont pris de la sertraline (parmi lesquels 220 étaient âgés de moins de 18 ans), ont eu des crises épileptiques, ce qui équivaut, grosso modo, à une fréquence de 0,2 %. Trois de ces patients étaient des adolescents; deux d'entre eux souffraient déjà de crises épileptiques et le troisième avait des antécédents familiaux de crises épileptiques, mais aucun ne prenait d'anticonvulsivant. Par conséquent, chez les patients souffrant de crises épileptiques, un traitement à Mylan-Sertraline doit être amorcé avec prudence. On doit l'éviter chez les patients épileptiques dont l'état est instable; les patients dont l'épilepsie est maîtrisée et qui prennent Mylan-Sertraline (chlorhydrate de sertraline) doivent être suivis de près. Par ailleurs, l'administration de Mylan-Sertraline (chlorhydrate de sertraline) devrait être immédiatement interrompue chez tout patient présentant des convulsions.

Suicide :

Le risque de suicide qui est inhérent à la dépression peut persister jusqu'à la venue d'une phase notable de rémission. Par conséquent, les patients très vulnérables doivent faire l'objet d'une surveillance attentive tout au long du traitement. Il est même recommandé de songer à la possibilité d'hospitaliser le malade au besoin. Il faut souligner qu'aucun lien de causalité n'a été établi entre l'administration d'ISRS et d'autres antidépresseurs de la nouvelle génération et les comportements d'autodestruction ou de destruction envers les autres. Afin de réduire les risques de surdose, il est recommandé de prescrire la plus petite quantité possible de Mylan-Sertraline qui soit compatible avec une démarche thérapeutique adéquate. (Voir **MISE EN GARDE : LIEN POTENTIEL AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, COMPRENANT DES COMPORTEMENTS D'AUTODESTRUCTION**).

Ces mêmes précautions s'imposent également dans le cas du trouble obsessionnel-compulsif et du trouble panique puisqu'il a été démontré que ces deux affections s'accompagnent souvent de dépression.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Fertilité chez l'homme

Les données concernant les animaux indiquent que certains ISRS peuvent altérer la qualité du sperme. Des rapports font état de modifications réversibles de la qualité du sperme chez l'humain avec certains ISRS. Les conséquences de ces observations sur la fertilité humaine n'ont pas été élucidées.

Administration à la femme enceinte ou qui allaite :

On n'a pas encore établi l'innocuité du chlorhydrate de sertraline durant la grossesse et l'allaitement. Par conséquent, on déconseille de l'administrer aux femmes en âge de procréer et aux mères qui allaitent sauf si, de l'avis du médecin, les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques auxquels le fœtus pourrait être exposé.

L'exposition à un ISRS durant le dernier trimestre de grossesse pourrait s'accompagner d'un risque accru d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) persistante chez le nouveau-né.

Dans la population générale, l'HTAP persistante touche de 1 à 2 naissances vivantes sur 1 000 et elle s'associe à une morbidité et une mortalité foetales et néonatales importantes. Selon une étude cas-témoin rétrospective menée auprès de 377 femmes dont les nourrissons étaient nés avec une HTAP persistante et de 836 femmes dont les nourrissons étaient nés en bonne santé, le risque d'HTAP persistante était environ six fois plus élevé chez les nourrissons ayant été exposés à un ISRS après la 20^e semaine de grossesse que chez les nourrissons qui n'avaient pas été exposés à un antidépresseur pendant la grossesse. Une étude menée chez 831 324 nourrissons nés en Suède entre 1997 et 2005 a révélé un rapport des risques instantanés d'HTAP persistante de 2,4 (IC à 95 % : 1,2-4,3) chez les nourrissons dont la mère disait avoir pris un ISRS « au début de la grossesse » et de 3,6 (IC à 95 % : 1,2-8,3) chez ceux dont la mère disait avoir pris un ISRS n'importe quand durant la grossesse, c'est-à-dire soit « au début de la grossesse », soit « à la fin de la grossesse ».

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, on a rapporté quelques cas de nouveau-nés qui, exposés au chlorhydrate de sertraline, à des ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) ou à d'autres antidépresseurs récents à la fin du troisième trimestre de la grossesse, ont eu des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde. De telles complications peuvent survenir dès la naissance. Les signes observés sont : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, instabilité de la température corporelle, difficulté à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperréflexivité, tremblements, anxiété, irritabilité et pleurs constants. Ils correspondent soit à ceux d'un effet toxique direct des ISRS ou des autres antidépresseurs récents soit, peut-être, à ceux d'un syndrome de sevrage. Il est important de noter que, dans certains cas, le tableau clinique concorde avec un syndrome sérotoninergique (Voir **PRÉCAUTIONS** — inhibiteurs de la monoamine oxydase). Lorsque MYLAN-SERTRALINE (chlorhydrate de sertraline) est prescrit à une femme à la fin du troisième trimestre de la grossesse, le médecin doit évaluer soigneusement les risques potentiels et les bienfaits du traitement (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Effet sur le travail et l'accouchement :

On ne connaît pas l'effet du chlorhydrate de sertraline sur le travail et l'accouchement chez la femme.

Administration chez l'enfant :

On n'a pas encore établi l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de sertraline chez les moins de 18 ans. Chlorhydrate de sertraline n'est pas recommandé chez cette population.

Il existe peu de données sur l'innocuité du traitement de longue durée chez les enfants et les adolescents, y compris en ce qui concerne la croissance, la maturation sexuelle et le développement cognitif et comportemental (voir **TOXICOLOGIE, Toxicité à long terme et cancérogénèse, Étude chez le jeune rat**).

Administration aux personnes âgées :

On a fait l'essai thérapeutique du chlorhydrate de sertraline, administré de façon répétée à 462 personnes âgées (65 ans) souffrant d'un trouble dépressif. L'expression des effets indésirables chez ces dernières s'est révélée comparable à celle observée chez des personnes plus jeunes.

Administration aux patients souffrant d'une affection concomitante

Générale : Les données cliniques sur l'administration de chlorhydrate de sertraline en présence de certaines affections générales sont limitées. Par conséquent, il vaut mieux faire preuve de prudence quand on administre Mylan-Sertraline à des patients souffrant d'une maladie qui peut altérer le métabolisme ou la mécanique circulatoire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avec d'autres médicaments du SNC :

Le chlorhydrate de sertraline (à raison de 200 mg/jour) n'a pas potentialisé les effets de la carbamazépine, de l'halopéridol ni de la phénytoïne sur la fonction cognitive et la psychomotricité de sujets sains; cependant, on n'a pas encore évalué de façon systématique les risques associés à l'administration de chlorhydrate de sertraline en concomitance avec d'autres médicaments du SNC. Par conséquent, on recommande de faire preuve de prudence quand on doit administrer Mylan-Sertraline en concomitance avec un médicament de ce type.

Avec le pimozide :

Lors d'un essai comparatif, l'ajout d'une dose unique de pimozide (2 mg) au traitement de sujets recevant quotidiennement 200 mg de sertraline à l'état d'équilibre a été associé à une hausse moyenne d'environ 40 % de l'ASC et de la C_{max} du pimozide. Cette hausse n'a pas été associée à des effets d'importance clinique sur l'intervalle QT; toutefois, l'essai n'était pas conçu pour étudier les effets pharmacodynamiques de façon optimale en milieu clinique. Pour des raisons d'ordre éthique, il n'est pas possible de mener des essais au cours desquels les doses administrées seraient plus élevées. Étant donné qu'aucun essai n'a porté sur la dose maximale recommandée de pimozide (12 mg), les effets de l'administration concomitante de sertraline et d'une dose de pimozide supérieure à 2 mg sur l'intervalle QT et les paramètres pharmacocinétiques demeurent inconnus. On ne connaît pas le mécanisme de cette interaction, mais, étant donné qu'elle est survenue avec une faible dose de pimozide et que ce dernier a un indice thérapeutique étroit, l'administration concomitante de MYLAN-SERTRALINE et de pimozide est contre-indiquée. (*Voir les rubriques **CONTRE-INDICATIONS** et **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR***)

Avec d'autres médicaments sérotoninergiques :

On ne dispose que d'un nombre limité de données rigoureuses sur le moment optimal pour substituer la sertraline à un autre antidépresseur ou à un autre agent antipanique. Le médecin doit donc se montrer circonspect au moment de faire une telle substitution, particulièrement quand il s'agit d'un médicament à longue durée d'action. On n'a pas déterminé la durée de la période de repos thérapeutique qui devrait séparer la substitution d'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS), d'un antidépresseur tricyclique, etc. à un autre.

L'administration concomitante de tryptophane, d'un antidépresseur tricyclique ou de tout autre antidépresseur peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables de nature sérotoninergique.

Dans des rapports de pharmacovigilance, on a signalé, à de rares occasions, de la faiblesse, de l'hyperréflexie et de l'incoordination après la prise concomitante d'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) et d'agonistes des récepteurs de la 5-HT₁ (triptans). S'il est justifié, d'un point de vue clinique, d'administrer un triptan (p. ex., almotriptan, sumatriptan,

rizatriptan, naratriptan ou zolmitriptan), des antidépresseurs tricycliques ou d'autres médicaments exerçant une action sérotoninergique - y compris, mais sans s'y limiter, les amphétamines, le fentanyl (et ses analogues, le dextrométhorphan, le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine), la fenfluramine et le tryptophane - en concomitance avec Mylan-Sertraline, il faut exercer une surveillance étroite des patients afin de déceler toute manifestation indésirable immédiate ou à long terme.

Avec des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT

L'effet de la prise concomitante de sertraline et d'autres produits médicaux susceptibles d'allonger l'intervalle QT sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques n'a pas été étudié. On ne peut donc pas exclure la possibilité d'un effet additif. Par conséquent, il est déconseillé de prendre de la sertraline avec des agents dont l'effet d'allongement de l'intervalle QT a été nettement démontré. Les médicaments dont l'emploi a été lié à un allongement de l'intervalle QTc et/ou à l'apparition de torsades de pointes sont énumérés ci-dessous, mais la liste n'est pas exhaustive. Les classes chimiques ou pharmacologiques sont citées quand certains médicaments de ces classes, mais pas nécessairement tous, ont été mis en cause dans l'allongement de l'intervalle QTc et/ou l'apparition de torsades de pointes :

- antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procainamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronedarone);
- antiarythmiques de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone);
- antipsychotiques (chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (p. ex., citalopram, fluoxétine, sertraline, antidépresseurs
- tricycliques/tétracycliques [amitriptyline, imipramine, maprotiline]);
- opiacés (méthadone);
- antibiotiques de la famille des macrolides et analogues (p. ex., érythromycine,
- clarithromycine, télichromycine, tacrolimus);
- quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- antipaludéens (quinine, chloroquine);
- antifongiques azolés (kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- dompéridone;
- antagonistes du récepteur de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) (p. ex., dolasétron,

- ondansétron);
- inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., vandétanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib);
 - inhibiteurs de l'histone déacétylase (vorinostat);
 - agonistes des récepteurs bêta-2-adrénergiques (salmétérol, formotérol).

Avec les médicaments agissant sur les électrolytes

Le traitement par Mylan-Sertraline est à proscrire chez les patients qui prennent des médicaments pouvant perturber l'équilibre électrolytique. Exemples de tels médicaments : diurétiques de l'anse, thiazidiques et apparentés; laxatifs et lavements; amphotéricine B; et corticostéroïdes à fortes doses.

Les listes ci-dessus de médicaments pouvant interagir avec Mylan-Sertraline ne sont pas complètes (*voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Atteinte cardiovasculaire*).

Avec le millepertuis :

Comme pour d'autres ISRS, l'administration en concomitance de chlorhydrate de sertraline et de millepertuis (plante médicinale) peut provoquer des interactions sur le plan pharmacodynamique pouvant résulter en une augmentation des effets indésirables.

Avec le lithium :

Selon des essais comparatifs avec placebo menés chez des volontaires sains, l'association du lithium à la sertraline n'a pas altéré la pharmacocinétique du lithium de façon significative; toutefois, on a observé une plus grande fréquence de tremblements que chez le groupe témoin, ce qui laisse présumer la possibilité d'une interaction pharmacodynamique. On recommande d'exercer une surveillance adéquate lorsqu'on administre la sertraline en association avec des médicaments comme le lithium, qui agissent par l'intermédiaire de mécanismes sérotoninergiques.

Avec la phénytoïne :

On recommande de surveiller de près les concentrations plasmatiques de phénytoïne à la suite d'un traitement par la sertraline, et d'adapter la posologie de la phénytoïne en conséquence,

car on n'a pas complètement cerné les effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'une telle association.

Avec un inhibiteur de la monoamine oxydase :

Voir la rubrique **CONTRE-INDICATIONS**.

Avec un médicament métabolisé par le cytochrome P450

Avec un médicament métabolisé par l'isoenzyme P450 3A4 :

Au cours de deux études distinctes menées *in vivo* sur les interactions médicamenteuses, on a administré de la sertraline en concomitance avec un substrat de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 à l'état d'équilibre, soit de la terfénadine ou de la carbamazépine. La sertraline n'a pas entraîné d'augmentation de la concentration plasmatique de ces deux substances. Il semble donc peu probable, d'après ces résultats, que la sertraline exerce une inhibition d'importance clinique sur l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450.

Avec un médicament métabolisé par l'isoenzyme P450 2D6 :

De nombreux antidépresseurs, par ex., les ISRS, y compris la sertraline et la plupart des antidépresseurs tricycliques, inhibent l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 (débrisoquine-hydroxylase). Or, cette enzyme catalyse la biotransformation de certains médicaments; par conséquent, son inhibition peut entraîner une hausse de la concentration plasmatique des médicaments administrés en concomitance dont la biotransformation se fait en grande partie sous la médiation de 2D6 et dont l'index thérapeutique est faible, soit les antidépresseurs tricycliques, ainsi que la propafénone et le flécaïnide, deux antiarythmiques de la classe Ic. Par ailleurs, le degré d'inhibition de P450 2D6 varie d'un antidépresseur à l'autre quant à son importance clinique. Au cours de deux essais cliniques portant sur les interactions médicamenteuses où l'on a administré de la désipramine et un ISRS à la dose initiale recommandée à des volontaires sains, on a comparé l'effet du chlorhydrate de sertraline à celui de deux autres ISRS. Au cours de la première étude, on a observé une hausse de l'ASC₂₄ moyenne de la désipramine à l'état d'équilibre qui s'est chiffrée à 23 % quand le chlorhydrate de sertraline a été administré en concomitance et à 380 % quand l'autre ISRS a été administré. Dans la seconde étude comparant le chlorhydrate de sertraline à un deuxième ISRS, l'ASC₂₄

moyenne de la désipramine à l'état d'équilibre a augmenté de 37 % durant l'administration concomitante avec du chlorhydrate de sertraline et de 421 % avec l'autre ISRS. Ces résultats nous montrent que l'effet du chlorhydrate de sertraline est nettement moins marqué que celui des deux autres ISRS auxquels on l'a comparé. Néanmoins, l'administration concomitante de Mylan-Sertraline et d'un médicament métabolisé sous la médiation de P450 2D6 peut nécessiter l'administration de doses plus faibles du médicament administré en concomitance. En outre, quand on interrompt l'administration de Mylan-Sertraline, il peut être nécessaire d'augmenter la dose du médicament pris en concomitance.

Avec l'alcool :

Le chlorhydrate de sertraline n'a pas potentialisé les effets de l'alcool sur la capacité cognitive et sur la psychomotricité lors des essais chez des sujets sains. Cependant, on n'a pas encore étudié l'effet de l'administration concomitante de chlorhydrate de sertraline et d'alcool chez des sujets déprimés ou atteints du trouble panique ou du TOC; cette association n'est donc pas recommandée.

Avec les hypoglycémiantes :

On n'a pas effectué d'essais cliniques comparatifs sur l'administration de chlorhydrate de sertraline à des diabétiques qui prennent de l'insuline ou un hypoglycémiant oral.

Au cours d'un essai comparatif avec placebo mené chez des volontaires sains, l'administration de chlorhydrate de sertraline pendant 22 jours (pour les 13 derniers jours, la dose de chlorhydrate de sertraline était de 200 mg par jour) a entraîné une baisse statistiquement significative de 16 % de la clairance du tolbutamide après l'administration i.v. d'une dose de 1000 mg. Au cours d'une étude comparative avec placebo menée chez des volontaires sains, on a administré aux patients soit un placebo, soit 5 mg de glibenclamide avant et après l'administration de la sertraline (dose finale : 200 mg/jour) jusqu'à l'obtention de l'état d'équilibre. On n'a observé aucune variation d'importance de la concentration plasmatique totale du glibenclamide.

On a observé un cas d'hypoglycémie nécessitant la perfusion de dextrose chez un patient traité par du chlorhydrate de sertraline, du glibenclamide, de l'halopéridol, du bisacodyl, de l'acide

acétylsalicylique et de la flucloxacilline. La relation de cause à effet avec l'administration de chlorhydrate de sertraline n'a pas été clairement établie. Néanmoins, on recommande de surveiller étroitement la glycémie des patients qui prennent Mylan-Sertraline en concomitance avec un hypoglycémiant oral ou de l'insuline; une modification de la dose d'insuline ou de l'hypoglycémiant oral pourrait s'avérer nécessaire (*Voir la rubrique PRÉCAUTIONS, En présence de diabète ou d'un déséquilibre glycémique*).

Avec la digoxine :

Dans un essai comparatif avec placebo, mené en mode parallèle chez des volontaires sains (10 sujets par groupe), l'administration de chlorhydrate de sertraline durant 17 jours (à raison de 200 mg par jour durant les 10 derniers jours de traitement) n'a pas modifié la concentration plasmatique totale de digoxine; cependant, on a observé une baisse du T_{max} par rapport aux valeurs initiales.

Avec les bêtabloquants :

On n'a pas fait l'essai du chlorhydrate de sertraline chez des hypertendus traités par un bêtabloquant. On a évalué l'effet du chlorhydrate de sertraline sur l'action β -adrénergique de l'aténolol au cours d'une étude croisée comparative avec placebo, menée chez des volontaires sains. La DC25 moyenne (dose d'isoprotérénol nécessaire pour augmenter la fréquence cardiaque de 25 battements par minute, c'est-à-dire la dose chronotrope 25) et la baisse moyenne de la fréquence cardiaque causée par l'aténolol au cours d'une épreuve d'effort ne se sont pas révélées significativement différentes entre les sujets traités par du chlorhydrate de sertraline et les sujets ayant reçu un placebo. Ces résultats laissent présumer que le chlorhydrate de sertraline n'altère pas l'effet β -bloquant de l'aténolol.

Avec la cimétidine :

Au cours d'une étude croisée, comparative avec placebo, menée chez des volontaires sains, on a évalué la possibilité pour la cimétidine d'entraver l'élimination d'une seule dose de 100 mg de chlorhydrate de sertraline. La C_{max} et l'ASC moyennes de la sertraline se sont révélées significativement plus élevées chez les sujets ayant reçu de la cimétidine, de même que le T_{max} et l'ASC moyens de la déméthylsertraline. D'après ces résultats, il semble que l'administration concomitante de cimétidine puisse inhiber la biotransformation de la

sertraline et de son métabolite, la déméthylsertraline, ce qui peut entraîner une baisse de la clairance et de la biotransformation au premier passage de la sertraline avec une hausse possible des effets indésirables associés au médicament.

Avec le diazépam :

Au cours d'une étude comparative avec placebo, menée en mode à double insu chez des volontaires sains, on a comparé le devenir d'une dose de diazépam administré par la voie intraveineuse, avant et après l'administration de sertraline (dose finale : 200 mg/jour) jusqu'à l'obtention de l'état d'équilibre. On a observé une baisse de 13 %, significative sur le plan statistique par rapport à la valeur initiale, de la clairance du diazépam chez les sujets ayant reçu de la sertraline, comparativement aux sujets témoins. On ne connaît pas la portée clinique de ces observations.

Avec les médicaments ayant un effet sur la fonction plaquettaire (ex. : AINS, AAS et autres anticoagulants)

La libération plaquettaire de sérotonine joue un rôle important dans l'hémostase. Des études épidémiologiques de cohortes ou cas-témoins ont mis en évidence une association entre la prise de psychotropes qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et la survenue d'une hémorragie digestive haute. Ces études ont aussi démontré que la prise concomitante d'un AINS, d'acide acétylsalicylique ou d'autres anticoagulants peut potentialiser ce risque d'hémorragie.

Des effets anticoagulants différents, y compris plus de saignement, ont été rapportés quand un ISRS ou un IRSN était administré avec la warfarine. Quand le traitement par Mylan-Sertraline est amorcé ou cessé, il faut suivre de près les patients sous warfarine. (*Voir la rubrique* **PRÉCAUTIONS, Saignements anormaux.**)

Avec la warfarine :

Des effets anticoagulants différents, y compris plus de saignement, ont été rapportés quand un ISRS ou un IRSN était administré avec la warfarine. Quand le traitement par Mylan-Sertraline est amorcé ou cessé, il faut suivre de près les patients sous warfarine.

Au cours d'une étude comparative avec placebo, menée chez des hommes sains, on a mesuré l'ASC₀₋₁₂₀ du temps de prothrombine après l'administration d'une seule dose de warfarine (0,75 mg/kg), avant et après l'administration d'un placebo ou de sertraline (dose finale : 200 mg/jour) jusqu'à l'obtention de l'état d'équilibre. Avec la sertraline, on a observé une hausse moyenne statistiquement significative du temps de prothrombine de 8 % par rapport à la valeur initiale, comparativement à une baisse de 1 % avec le placebo. Comparativement au groupe témoin, le retour à la normale du temps de prothrombine dans le groupe-sertraline a été retardé. On ne connaît pas la portée clinique de ces modifications. Par conséquent, on recommande de surveiller attentivement le temps de prothrombine au moment d'amorcer ou de cesser l'administration de sertraline chez des patients traités par la warfarine. (*Voir la rubrique **PRÉCAUTIONS, Saignements anormaux***).

Étant donné que la sertraline se lie fortement aux protéines plasmatiques, la concentration plasmatique d'autres médicaments fortement liés, administrés en concomitance avec Mylan-Sertraline peut être modifiée, ce qui risque d'entraîner des effets indésirables.

Réciproquement, le déplacement de la sertraline liée aux protéines par d'autres médicaments à forte affinité peut entraîner des effets indésirables.

EFFETS INDÉSIRABLES

Dépression :

Au cours des essais cliniques menés durant la phase de mise au point, on a évalué l'effet du chlorhydrate de sertraline chez 1902 personnes souffrant de dépression. Les effets indésirables le plus souvent associés à l'administration de chlorhydrate de sertraline ont été les suivants : malaises digestifs, y compris des nausées, de la diarrhée ou des selles molles et de la dyspepsie; troubles sexuels chez l'homme (un retard de l'éjaculation surtout); insomnie ou somnolence; tremblements; diaphorèse et sécheresse de la bouche et enfin, étourdissements.

Au cours d'une étude comparative avec placebo, à dose fixe, on a observé une hausse proportionnelle à la dose de la fréquence globale des effets indésirables lesquels, pour une large part, se sont manifestés chez les patients ayant reçu une dose de 200 mg.

Le taux d'abandon dû aux effets indésirables s'est chiffré à 15 % chez 2710 sujets traités avec du chlorhydrate de sertraline au cours des essais cliniques à doses multiples menés avant la mise en marché du produit. Les effets le plus souvent associés aux cas d'abandon (rapportés par au moins 1 % des sujets) sont les suivants : agitation, insomnie, troubles sexuels chez l'homme (principalement un retard de l'éjaculation), somnolence, étourdissements, céphalée, tremblements, anorexie, diarrhée ou selles molles, nausées et fatigue.

Le **tableau 1** énumère les effets indésirables qui sont survenus à une fréquence supérieure à 1 % chez les patients adultes atteints de dépression, traités par du chlorhydrate de sertraline au cours des essais comparatifs avec placebo et réglage posologique.

TABLEAU 1
FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES ASSOCIÉS AU TRAITEMENT
DANS LES ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS AVEC PLACEBO CHEZ L'ADULTE ATTEINT
DÉPRESSION*

| EFFETS INDÉSIRABLES | Pourcentage de cas signalés | |
|--|--|----------------------|
| | CHLORHYDRATE DE SERTRALINE (N = 861) | PLACEBO (N = 853) |
| Troubles du système nerveux autonome | | |
| Sécheresse de la bouche | 16,3 | 9,3 |
| Diaphorèse | 8,4 | 2,9 |
| Appareil cardiovasculaire | | |
| Palpitations | 3,5 | 1,6 |
| Douleurs dans la poitrine | 1,0 | 1,6 |
| Troubles des systèmes nerveux central et périphérique | | |
| Céphalées | 20,3 | 19,0 |
| Étourdissements | 11,7 | 6,7 |
| Tremblements | 10,7 | 2,7 |
| Paresthésies | 2,0 | 1,8 |
| Hypœsthésie | 1,7 | 0,6 |
| Fasciculations | 1,4 | 0,1 |
| Hypertonie | 1,3 | 0,4 |
| Troubles de la peau et des phanères | | |
| Éruption cutanée | 2,1 | 1,5 |
| Troubles digestifs | | |
| Nausées | 26,1 | 11,8 |
| Diarrhée ou selles molles | 17,7 | 9,3 |
| Constipation | 8,4 | 6,3 |
| Dyspepsie | 6,0 | 2,8 |
| Vomissements | 3,8 | 1,8 |
| Flatulence | 3,3 | 2,5 |

| EFFETS INDÉSIRABLES | Pourcentage de cas signalés | |
|---|--|----------------------|
| | CHLORHYDRATE DE SERTRALINE (N = 861) | PLACEBO (N = 853) |
| Anorexie | 2,8 | 1,6 |
| Douleurs abdominales | 2,4 | 2,2 |
| Stimulation de l'appétit | 1,3 | 0,9 |
| Troubles d'ordre général | | |
| Fatigue | 10,6 | 8,1 |
| Bouffées vasomotrices | 2,2 | 0,5 |
| Fièvre | 1,6 | 0,6 |
| Lombalgie | 1,5 | 0,9 |
| Troubles métaboliques et nutritionnels | | |
| Soif | 1,4 | 0,9 |
| Troubles de l'appareil locomoteur | | |
| Myalgie | 1,7 | 1,5 |
| Troubles psychiatriques | | |
| Insomnie | 16,4 | 8,8 |
| Troubles sexuels - chez l'homme (1) | 15,5 | 2,2 |
| Somnolence | 13,4 | 5,9 |
| Agitation | 5,6 | 4,0 |
| Nervosité | 3,4 | 1,9 |
| Anxiété | 2,6 | 1,3 |
| Bâillements | 1,9 | 0,2 |
| Troubles sexuels - chez la femme (2) | 1,7 | 0,2 |
| Troubles de la concentration | 1,3 | 0,5 |
| Troubles de l'appareil reproducteur | | |
| Troubles menstruels (2) | 1,0 | 0,5 |
| Troubles de l'appareil respiratoire | | |
| Rhinite | 2,0 | 1,5 |
| Pharyngite | 1,2 | 0,9 |
| Troubles des organes sensoriels | | |
| Troubles de la vision | 4,2 | 2,1 |
| Acouphène | 1,4 | 1,1 |
| Dysgueusie | 1,2 | 0,7 |
| Troubles de l'appareil urinaire | | |
| Fréquence des mictions | 2,0 | 1,2 |
| Troubles de la miction | 1,4 | 0,5 |

† Incluant les effets signalés par au moins 1 % des patients traités par du chlorhydrate de sertraline.

1. Taux calculé chez les hommes seulement : 271 sujets ont reçu du chlorhydrate de sertraline et 271 autres, un placebo. On peut diviser les troubles sexuels chez l'homme en 3 catégories : baisse de la libido, impuissance et retard de l'éjaculation. À partir des données accumulées, le taux des troubles de cet ordre chez les hommes traités par du chlorhydrate de sertraline s'est chiffré respectivement à 4,8 %, 4,8 % et 8,9 %. Soulignons que certains patients traités par du chlorhydrate de sertraline ont présenté plus d'un type de troubles sexuels; la somme des fréquences de chaque catégorie est donc supérieure à la fréquence globale des troubles sexuels qui représente le total des sujets affectés.
2. Taux calculé chez les femmes seulement : 590 sujets ont reçu du chlorhydrate de sertraline et 582, un placebo.

Trouble panique :

Au cours d'essais cliniques comparatifs avec placebo, 430 patients souffrant du trouble panique ont été traités par du chlorhydrate de sertraline, à raison de doses de 25 à 200 mg par jour. Durant le traitement, la plupart des patients ont reçu des doses de 50 à 200 mg par jour. Parmi les effets indésirables dont la fréquence a été d'au moins 5 %, tout en étant au moins deux fois plus élevée que chez les patients du groupe témoin, on compte la diarrhée, des troubles de l'éjaculation (surtout un retard de l'éjaculation), de l'anorexie, de la constipation, une baisse de la libido, de l'agitation et des tremblements.

Dans l'ensemble des patients dont les résultats font partie de la base de données sur l'innocuité du chlorhydrate de sertraline pour le traitement du trouble panique, 14 % ont abandonné le traitement à cause d'un effet indésirable. Voici les effets qui ont le plus souvent conduit à un arrêt du traitement : les nausées (2,6 %), l'insomnie (2,3 %), la somnolence (2,3 %) et l'agitation (2,1 %).

Trouble obsessionnel-compulsif (TOC):

Au cours d'essais comparatifs avec placebo sur le traitement du TOC, les effets indésirables suivants sont survenus à une fréquence d'au moins 5 % chez les patients traités par du chlorhydrate de sertraline et ils ont été au moins deux fois plus fréquents que chez les patients du groupe placebo : nausées, insomnie, diarrhée, baisse de la libido, anorexie, dyspepsie, troubles de l'éjaculation (retard de l'éjaculation surtout), tremblements et diaphorèse.

Au cours d'essais comparatifs avec placebo sur le traitement du TOC, 10 % des patients traités par du chlorhydrate de sertraline ont cessé le traitement en raison d'un effet indésirable; les

nausées (2,8 %), l'insomnie (2,6 %) et la diarrhée (2,1 %) étaient les effets indésirables le plus souvent en cause.

Fréquence des effets indésirables au cours des essais comparatifs chez les adultes atteints de trouble panique ou de TOC

Le tableau 2 énumère les effets indésirables qui sont survenus à une fréquence d'au moins 2 % chez les patients traités par du chlorhydrate de sertraline, au cours d'essais comparatifs avec placebo sur le traitement du trouble panique et du trouble obsessionnel-compulsif. Seuls sont inclus ceux qui sont survenus à une fréquence plus élevée durant la prise de chlorhydrate de sertraline que durant la prise du placebo.

**TABLEAU 2
FRÉQUENCE DES RÉACTIONS INDÉSIRABLES DURANT LE TRAITEMENT DU TROUBLE PANIQUE ET DU TOC AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS AVEC PLACEBO CHEZ L'ADULTE***

| Réactions indésirables | Pourcentage de cas signalés | | | |
|--|--|----------------------|--|----------------------|
| | TROUBLE PANIQUE | | TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF | |
| | CHLORHY- DRATE DE SERTRA- LINE (N = 430) | PLACEBO (N = 275) | CHLORHYDRATE DE SERTRALINE (N = 533) | PLACEBO (N = 373) |
| Troubles du SNA | | | | |
| Sécheresse de la bouche | 15 | 10 | 14 | 9 |
| Diaphorèse | 5 | 1 | 6 | 1 |
| Troubles cardiovasculaires | | | | |
| Palpitations | - | - | 3 | 2 |
| Douleurs thoraciques | - | - | 3 | 2 |
| Troubles des syst. nerv. central et périph. | | | | |
| Tremblements | 5 | 1 | 8 | 1 |
| Paresthésies | 4 | 3 | 3 | 1 |
| Céphalées | - | - | 30 | 24 |
| Étourdissements | - | - | 17 | 9 |
| Hypertonie | - | - | 2 | 1 |
| Troubles de la peau et des phanères | | | | |
| Éruption cutanée | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Troubles digestifs | | | | |
| Nausées | 29 | 18 | 30 | 11 |
| Diarrhée | 20 | 9 | 24 | 10 |
| Dyspepsie | 10 | 8 | 10 | 4 |
| Constipation | 7 | 3 | 6 | 4 |
| Anorexie | 7 | 2 | 11 | 2 |
| Vomissements | 6 | 3 | 3 | 1 |
| Flatulence | - | - | 4 | 1 |
| Augmentation de l'appétit | - | - | 3 | 1 |
| Troubles d'ordre général | | | | |
| Fatigue | 11 | 6 | 14 | 10 |

| Réactions indésirables | Pourcentage de cas signalés | | | |
|---|--|----------------------|--|----------------------|
| | TROUBLE PANIQUE | | TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF | |
| | CHLORHY- DRATE DE SERTRA- LINE (N = 430) | PLACEBO (N = 275) | CHLORHYDRATE DE SERTRALINE (N = 533) | PLACEBO (N = 373) |
| Bouffées vasomotrices | 3 | 1 | 2 | 1 |
| Douleurs | - | - | 3 | 1 |
| Douleurs dorsales | - | - | 2 | 1 |
| Troubles métaboliques et nutritionnels | | | | |
| Augmentation de poids | - | - | 3 | 0 |
| Troubles de l'appareil locomoteur | | | | |
| Arthralgie | 2 | 1 | - | - |
| Troubles psychiatriques | | | | |
| Insomnie | 25 | 18 | 28 | 12 |
| Somnolence | 15 | 9 | 15 | 8 |
| Nervosité | 9 | 5 | 7 | 6 |
| Diminution de la libido | 7 | 1 | 11 | 2 |
| Agitation | 6 | 2 | 6 | 3 |
| Anxiété | 4 | 3 | 8 | 6 |
| Troubles de la concentration | 3 | 0 | - | - |
| Dépersonnalisation | 2 | 1 | 3 | 1 |
| Rêves morbides | - | - | 2 | 1 |
| Troubles de l'appareil respiratoire | | | | |
| Pharyngite | - | - | 4 | 2 |
| Troubles des organes sensoriels | | | | |
| Acouphène | 4 | 3 | - | - |
| Vision anormale | - | - | 4 | 2 |
| Dysgueusie | - | - | 3 | 1 |
| Troubles de l'appareil génito-urinaire | | | | |
| Troubles de l'éjaculation ¹ | 19 | 1 | 17 | 2 |
| Impuissance ² | 2 | 1 | 5 | 1 |

* Sont inclus dans ce tableau les effets signalés par au moins 2 % des patients traités par du chlorhydrate de sertraline, sauf ceux dont la fréquence était égale ou plus élevée chez les témoins, soit : [trouble panique] céphalées, étourdissements, malaise, douleurs abdominales, troubles de l'appareil respiratoire, pharyngite, flatulence, troubles de la vision, douleur, infection des voies respiratoires supérieures et rêves morbides; [TOC] douleurs abdominales, troubles respiratoires, dépression et amnésie.

1. Retard de l'éjaculation, surtout; taux calculé chez les hommes seulement; trouble panique : 216 ont reçu du chlorhydrate de sertraline et 134, un placebo; TOC : 296 ont reçu du chlorhydrate de sertraline et 219, un placebo.
2. Taux calculé chez les hommes seulement; trouble panique : 216 ont reçu du chlorhydrate de sertraline et 134, un placebo; TOC : 296 ont reçu du chlorhydrate de sertraline et 219, un placebo.

Effets indésirables de nature suicidaire signalés durant les essais cliniques portant sur la dépression majeure chez les enfants :

D'après une analyse d'innocuité des essais cliniques menés chez des enfants et des adolescents de 6 à 17 ans atteints de troubles dépressifs majeurs, le nombre et le pourcentage de patients chez qui on a signalé des tentatives de suicide ont été les mêmes dans le groupe sertraline (2/189; 1,1 %) et dans le groupe placebo (2/184; 1,1 %), alors que les taux de tentative de suicide correspondants ont été de 1,1 % (2 tentatives chez 2/189 patients) dans le groupe sertraline, et de 1,6 % (3 tentatives chez 2/184 patients) dans le groupe placebo. En ce qui a trait à la catégorie « autres manifestations probablement reliées à des comportements d'autodestruction », qui comprend les idées suicidaires et les comportements d'automutilation comme le fait de s'infliger des coupures, ils sont survenus à une fréquence de 2,1 % (4 cas chez 189 patients) dans le groupe sertraline, et de 0 % dans le groupe placebo.

Dans l'ensemble, le total des tentatives de suicide et autres manifestations probablement reliées à des comportements d'autodestruction s'établit comme suit : 3,2 % ou 6/189 dans le groupe sertraline par rapport à 1,6 % ou 3/184 dans le groupe placebo. (*Voir la rubrique* **LIEN POTENTIEL AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, COMPRENANT DES COMPORTEMENTS D'AUTODESTRUCTION.**)

Électrophysiologie cardiaque

Dans une étude comparative avec placebo et agent actif, menée avec répartition aléatoire, permutation en trois périodes et double insu dans le but d'évaluer les effets sur les paramètres de l'ECG, des sujets en bonne santé (N =50) ont reçu des doses croissantes de sertraline Durant 6 jours jusqu'à la dose cible de 200 mg 2 f.p.j., qui a été administrée aux jours 7 à 13, et une dose unique de 200 mg au jour 14. Les données d'ECG en série recueillies sur une période de 24 heures au jour 14 ont montré un allongement moyen de l'intervalle QTcF ($QTcF = QT/RR^{0,33}$) d'environ 6 à 10 ms. La différence maximale par rapport au placebo dans la variation moyenne de l'intervalle QTcF depuis le début de l'étude a été de 9,7 ms (IC à 90 % : 7,6-11,7) à l'évaluation ponctuelle effectuée après 4 heures. L'analyse de la réponse en fonction de l'exposition a révélé une relation positive statistiquement significative entre la variation de l'intervalle QTcF depuis le début de l'étude et la concentration plasmatique de

sertraline. La Cmax moyenne (234 ng/mL) observée à la dose suprathérapeutique de 200 mg 2 f.p.j. dans cette étude est légèrement supérieure à la Cmax moyenne de 190 ng/mL relevée à la dose thérapeutique maximale recommandée de 200 mg administrée 1 f.p.j.

Autres faits relevés à l'issue de l'évaluation du chlorhydrate de sertraline avant la mise en marché :

Au cours de l'évaluation faite avant la mise en marché, on a administré du chlorhydrate de sertraline de façon répétée à 2710 sujets. L'évaluation a englobé des conditions et des durées d'administration très diverses, car elle incluait divers modes d'étude (avec chevauchement des groupes) : pharmacologie clinique, études en mode libre ou à double insu, études comparatives avec placebo ou non comparatives, études menées chez des patients hospitalisés ou ambulatoires, études à doses fixes ou avec réglage posologique et enfin, études portant sur d'autres indications que la dépression. Les effets indésirables associés au médicament ont été consignés par les expérimentateurs selon leur terminologie propre. Par conséquent, il est impossible d'estimer rationnellement le taux des sujets ayant subi des effets indésirables sans regrouper d'abord les effets indésirables similaires dans des catégories normalisées.

Tous les faits rapportés sont mentionnés, à l'exception de ceux qui figurent dans le tableau ci-dessus ou à la rubrique **PRÉCAUTIONS**, ainsi que ceux décrits en des termes trop généraux ne permettant pas de les classer.

Il faut souligner que même si ces faits ont été rapportés au cours d'un traitement par du chlorhydrate de sertraline, ce dernier n'en est pas nécessairement la cause.

Troubles du système nerveux autonome — peu fréquents : bouffées vasomotrices, mydriase, ptyalisme, moiteur de la peau; rares : pâleur.

Troubles cardiovasculaires — peu fréquents : étourdissements orthostatiques, hypertension, hypotension, hypotension orthostatique, œdème, œdème déclive, œdème périorbitaire, œdème périphérique, ischémie périphérique, syncope, tachycardie; rares: douleur précordiale, douleur sous- sternale, aggravation de l'hypertension, infarctus du myocarde et varices.

Troubles des systèmes nerveux central et périphérique — fréquents : confusion; peu fréquents : ataxie, troubles de la coordination, troubles de la marche, hyperesthésie, hypercïnésie, hypocïnésie, migraine, nystagmus et vertige; rares : anesthésie locale, coma, convulsions, dyskinésie, dysphonie, hyporéflexie, hypotonie et ptosis.

Atteintes de la peau et des phanères — peu fréquentes : acné, alopecie, prurit, éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse, sécheresse de la peau; rares : éruption vésiculeuse, dermatite, érythème polymorphe, texture anormale des cheveux, hypertrichose, réaction de photosensibilité, éruption folliculaire, décoloration de la peau, odeur anormale de la peau et urticaire.

Troubles de l'appareil endocrinien — rares : exophtalmie et gynécomastie.

Troubles de l'appareil digestif — peu fréquents : dysphagie et éructations; rares : diverticulite, incontinence fécale, gastrite, gastro-entérite, glossite, hyperplasie des gencives, hémorroïdes, hoquet, hémorragie gastro-intestinale, méléna, ulcère gastro-duodéal hémorragique, proctite, stomatite, stomatite ulcéreuse, ténésme, œdème de la langue et ulcération de la langue.

Troubles d'ordre général — fréquents : réaction allergique, allergie, asthénie; peu fréquents : malaise, œdème généralisé, frissons, amaigrissement, gain de poids; rares : augmentation du volume de l'abdomen, haleine fétide, otite moyenne et aphte buccal.

Troubles hématopoïétiques et lymphatiques — peu fréquents : lymphadénopathie et purpura; rares : anémie, hémorragie de la chambre antérieure de l'œil.

Troubles métaboliques et nutritionnels — rares : déshydratation, hypercholestérolémie et hypoglycémie.

Troubles de l'appareil locomoteur — peu fréquents : arthralgie, arthrose, dystonie, crampes et faiblesses musculaires; rares : hernie.

Troubles psychiatriques — peu fréquents : rêves inhabituels, agressivité, amnésie, apathie, délire, dépersonnalisation, dépression, aggravation de la dépression, instabilité émotionnelle, euphorie, hallucinations, névrose, réaction paranoïde, tentative de suicide (y compris les pensées suicidaires), bruxisme, idéation anormale; rares : hystérie, somnambulisme et réactions de sevrage.

Troubles de l'appareil reproducteur — peu fréquents : dysménorrhée², saignements intermenstruels²; rares : aménorrhée², balanoposthite¹, hypertrophie des seins², douleurs mammaires², leucorrhée², ménorragie² et vaginite atrophiante².

¹- Taux relevé chez 1005 hommes

² - Taux relevés chez 1705 femmes

Troubles de l'appareil respiratoire – peu fréquents : bronchospasmes, toux, dyspnée et épistaxis; rares : bradypnée, hyperventilation, sinusite et stridor.

Troubles des organes sensoriels — peu fréquents : troubles de l'accommodation, conjonctivite, diplopie, otalgie, douleur oculaire et xérophtalmie; *rare*s : troubles de la sécrétion lacrymale, photophobie et déficit du champ visuel.

Troubles de l'appareil urinaire — peu fréquents : dysurie, œdème de la face, nycturie, polyurie et incontinence urinaire; rares : oligurie, douleur rénale et rétention urinaire.

Analyses de laboratoire — Chez l'humain, l'administration de chlorhydrate de sertraline a été associée occasionnellement à une élévation asymptomatique de la concentration sérique des transaminases hépatiques (ASAT [SGOT] et ALAT [SGPT]) à ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale (respectivement 0,6 % et 1,1 % environ). Le taux de patients présentant une telle élévation a été supérieur dans le groupe ayant reçu du chlorhydrate de sertraline par rapport au groupe ayant reçu un placebo. Ces hausses de concentration des enzymes hépatiques se sont produites généralement entre la première et la neuvième semaine de traitement; elles ont rapidement diminué après l'arrêt du traitement.

On a rapporté de faux résultats positifs d'immunoessai à la suite de tests de dépistage urinaire des benzodiazépines chez des patients traités par la sertraline. Ces faux résultats découlent du manque de spécificité des tests de dépistage. On peut s'attendre à présenter de faux résultats positifs pendant plusieurs jours après l'abandon du traitement par la sertraline. Des tests confirmatoires, tels que la chromatographie en phase gazeuse ou la spectrométrie de masse, sauront distinguer la sertraline des benzodiazépines.

L'administration de chlorhydrate de sertraline a été associée à une faible augmentation moyenne de la cholestérolémie totale (environ 3 %) et de la triglycéridémie (environ 5 %).

Effet uricosurique

Le chlorhydrate de sertraline s'associe à une légère diminution moyenne (environ 7 %) de la concentration plasmatique d'acide urique, qui semble dénuée d'importance clinique.

Autres observations au cours de l'évaluation du chlorhydrate de sertraline après sa mise sur le marché

Les effets indésirables suivants qui n'ont pas été énumérés ci-dessus, et dont la survenue dans le temps a été associée à la prise de **ZOLOFT**, ont été rapportés après la mise sur le marché de **ZOLOFT** :

Troubles hématopoïétiques et lymphatiques : agranulocytose, anémie aplasique, pancytopénie, leucopénie, thrombopénie

Troubles cardiovasculaires : bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire (AV), arythmies auriculaires, tachycardie ventriculaire (y compris l'arythmie de type torsade de pointes)

Troubles endocriniens : hypothyroïdie, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, hyperprolactinémie

Troubles oculaires : cécité, cataractes, crise oculogyre

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite

Troubles hépatobiliaires : épisodes hépatiques

Troubles du système immunitaire : réactions anaphylactoïdes, maladie du serum

Examens : prolongation du temps de coagulation, allongement de l'intervalle QT

Troubles métaboliques et nutritionnels : diabète, hyperglycémie, hypoglycémie

Troubles de l'appareil locomoteur : contractions musculaires involontaires, syndrome pseudolupique, trismus, fractures osseuses, rhabdomyolyses

Troubles du système nerveux : spasme cérébrovasculaire (notamment le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible, ou syndrome de Call et Fleming), névrite optique, syndrome malin des neuroleptiques, symptômes extrapyramidaux, syndrome sérotoninergique

Troubles psychiatriques : psychose

Troubles de l'appareil reproducteur : priapisme, galactorrhée

Troubles respiratoires : hypertension pulmonaire

Troubles de la peau : angio-oedème, réactions cutanées graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique, photosensibilité et autres affections cutanées graves

Troubles de l'appareil urinaire : insuffisance rénale aiguë, hématurie

Troubles vasculaires : vasculite

On n'a pas établi de lien de causalité entre ces effets et la prise de chlorhydrate de sertraline. Les troubles de la fonction hépatique (lesquels, dans la plupart des cas, auraient disparu avec l'interruption du traitement par du chlorhydrate de sertraline) se sont manifestés par les signes suivants, chez au moins un patient : hausse de la concentration des enzymes hépatiques ou de la bilirubinémie, hépatomégalie, hépatite, ictère, douleurs abdominales, vomissements, insuffisance hépatique et mort. Divers symptômes — étourdissements, paresthésies, nausées, céphalées, anxiété, fatigue et agitation — ont été signalés après l'arrêt du traitement par du chlorhydrate de sertraline.

Effets indésirables survenus à l'arrêt du traitement (ou après une réduction de la dose)

Certains symptômes ont été signalés après l'arrêt du traitement par du chlorhydrate de sertraline (particulièrement lors d'un arrêt brusque), notamment des étourdissements, des rêves anormaux, des troubles sensoriels – incluant paresthésies et sensation de chocs électriques – agitation, anxiété, fatigue, confusion, céphalées, tremblements, nausées, vomissements et sudation, ou d'autres symptômes qui pourraient être d'importance clinique).
(Voir les rubriques **PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.)

Il faut exercer une surveillance étroite des patients pour déceler les symptômes susmentionnés ou tout autre symptôme. On recommande de réduire graduellement la dose sur plusieurs semaines, au lieu d'arrêter brusquement le traitement, si possible. Si des symptômes intolérables apparaissent après une diminution de la dose ou à l'arrêt complet du traitement, il faut ajuster la dose en fonction de la réponse clinique du patient. Ces effets sont généralement transitoires. Des symptômes associés à l'arrêt du traitement ont également été signalés avec d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine. (*Voir les rubriques*

PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Sur 2288 cas de surdose rapportés dans le monde, dans lesquels le chlorhydrate de sertraline avait été absorbé seul ou avec d'autres médicaments, 244 se sont soldés par la mort du patient (données compilées en 2012).

Parmi les cas de surdose fatale, certains comportaient la prise de sertraline seule et d'autres, la prise de sertraline avec d'autres médicaments et/ou de l'alcool. Pour cette raison, on doit traiter énergiquement toute surdose comportant la prise de sertraline.

Selon les rapports de surdosage par la sertraline seule, la plus forte dose ingérée, mais non fatale aurait été de 13,5 g et la plus faible dose fatale aurait été de 750 mg.

SYMPTÔMES

Les symptômes d'une surdose de sertraline comprennent des effets secondaires sérotoninergiques tels que somnolence, troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), tachycardie, tremblements, agitation et étourdissements, anxiété, mydriase et modifications de l'ECG, y compris un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes. On a également rapporté, quoique moins fréquemment, des cas de coma.

D'autres manifestations indésirables importantes ont été associées à une surdose de chlorhydrate de sertraline (administré seul ou en association) : alopecie, baisse de la libido, troubles de l'éjaculation, fatigue, insomnie, bradycardie, bloc de branche, coma, convulsions,

confusion mentale, hallucinations, hypertension et hypotension, accès maniaques, pancréatite, syndrome sérotoninergique, stupeur et syncope.

TRAITEMENT

Rétablir la perméabilité des voies aériennes supérieures et assurer le maintien d'une ventilation et d'une oxygénation efficaces si nécessaire. Étant donné que l'administration de charbon activé, auquel on peut ajouter du sorbitol, peut être aussi efficace, sinon plus, que le lavage d'estomac, on devrait songer à ce mode de traitement des surdoses. Il n'est pas recommandé de faire vomir.

Le traitement des cas signalés comprenait principalement des mesures d'appoint, soit la surveillance, le lavage gastrique ou encore l'administration de charbon activé ou de purgatifs et l'hydratation.

Le lavage gastrique au moyen d'une sonde gastrique de haut calibre, avec maintien de la perméabilité des voies aériennes, peut être indiqué s'il est pratiqué peu après l'ingestion ou si le patient est symptomatique.

On recommande de surveiller les fonctions vitales, particulièrement le rythme cardiaque, de soulager les symptômes et d'appliquer le traitement d'appoint habituel. Il n'y a aucun antidote spécifique à Mylan-Sertraline.

À cause du fort volume de distribution de Mylan-Sertraline dans l'organisme, les mesures telles que la diurèse forcée, la dialyse, l'hémoperfusion et la transfusion d'échange ne seront probablement d'aucune utilité.

Lors du traitement d'un cas de surdosage, on doit songer à la possibilité de l'ingestion de plus d'un médicament.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

MYLAN-SERTRALINE (sertraline) n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (Voir les rubriques INDICATIONS : Enfants (moins de 18 ans) et MISE EN GARDE : LIEN POTENTIEL AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, COMPRENANT DES COMPORTEMENTS D'AUTODESTRUCTION).

GÉNÉRALITÉS :

On recommande de prendre MYLAN-SERTRALINE (chlorhydrate de sertraline) avec des aliments, une fois par jour, de préférence au souper. Si le patient le désire, il peut prendre le médicament le matin, au déjeuner.

TRAITEMENT INITIAL :

Dépression et trouble obsessionnel-compulsif :

Étant donné que l'on n'a pas mis en évidence de relation directe entre les doses de 50 à 200 mg/j et l'effet, on recommande d'amorcer le traitement avec une dose de 50 mg par jour.

Trouble panique :

On recommande d'amorcer le traitement par une dose de 25 mg, une fois par jour. Au bout d'une semaine, et compte tenu des effets indésirables et de la réponse au traitement, on devrait faire passer la dose à 50 mg une fois par jour. La corrélation entre les effets de MYLAN-SERTRALINE et la dose administrée (entre 50 et 200 mg/j) n'a pas été clairement établie.

AUGMENTATION DE LA DOSE :

Au cas du traitement de la dépression, du TOC ou du trouble panique, on peut songer à en augmenter graduellement la dose si on n'observe aucune amélioration. D'après les paramètres pharmacocinétiques, la concentration plasmatique du médicament atteint l'état d'équilibre après 1 semaine environ de traitement à une dose par jour; pour cette raison, quand il faut augmenter la dose, on recommande de le faire à intervalles d'au moins une semaine. On recommande également de ne pas dépasser la dose quotidienne maximale de 200 mg.

Mylan-Sertraline peut prendre jusqu'à 4 semaines, ou même plus, avant d'exercer son plein effet. En principe, une augmentation rapide de la dose ne permet pas de raccourcir ce délai, mais peut par contre augmenter les effets indésirables.

DOSE D'ENTRETIEN

Pour un traitement à long terme, quelle que soit l'indication, on devrait administrer la dose minimale efficace et réévaluer l'état des patients à intervalles réguliers afin de décider s'il convient de poursuivre le traitement.

DYSFONCTIONNEMENT HÉPATIQUE

À l'instar de nombreux autres médicaments, Mylan-Sertraline doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique. (Voir la rubrique PRÉCAUTIONS.) (Voir la rubrique **PRÉCAUTIONS.**) Les effets de **Mylan-Sertraline** n'ont pas été étudiés dans les cas de dysfonction hépatique modérée ou grave.

ENFANTS :

(Voir la rubrique **MISE EN GARDE : LIEN POTENTIEL AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, COMPRENANT DES COMPORTEMENTS D'AUTODESTRUCTION, RÉACTION INDÉSIRABLE.**)

TRAITEMENT DE LA FEMME ENCEINTE À LA FIN DU TROISIÈME TRIMESTRE DE LA GROSSESSE :

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, on a rapporté quelques cas de nouveaux qui, exposés au chlorhydrate de sertraline, à des ISRS ou à d'autres antidépresseurs récents à la fin du troisième trimestre de la grossesse, ont eu des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde (Voir

la rubrique PRÉCAUTIONS). Lorsque Mylan-Sertraline est prescrit à une femme à la fin du troisième trimestre de la grossesse, le médecin doit évaluer soigneusement les risques potentiels et les bienfaits du traitement; il pourrait également envisager de réduire graduellement la dose de Mylan-Sertraline durant le troisième trimestre.

POUR SUBSTITUER MYLAN-SERTRALINE À UN TRAITEMENT PAR UN INHIBITEUR DE LA MONOAMINE OXYDASE (IMAO) OU VICE VERSA

On doit attendre au moins 14 jours après l'arrêt d'un traitement par un IMAO avant d'amorcer un traitement par Mylan-Sertraline. De même, on doit attendre au moins 14 jours après l'arrêt d'un traitement par Mylan-Sertraline avant d'amorcer un traitement par un IMAO. (*Voir la rubrique CONTRE-INDICATIONS.*)

ARRÊT DU TRAITEMENT PAR MYLAN-SERTRALINE :

Des symptômes associés à l'arrêt du traitement ou à une réduction de la dose de Mylan-Sertaline ont été signalés. Il faut exercer une surveillance étroite des patients pour déceler ces symptômes ou tout autre symptôme, lors de l'arrêt du traitement ou de la réduction de la dose. (*Voir les rubriques PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES.*)

On recommande de réduire graduellement la dose sur plusieurs semaines, au lieu d'arrêter brusquement le traitement, si possible. Si des symptômes intolérables apparaissent après une diminution de la dose ou à l'arrêt complet du traitement, il faut ajuster la dose en fonction de la réponse clinique du patient. (*Voir les rubriques PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES.*)

PARTIE II:RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

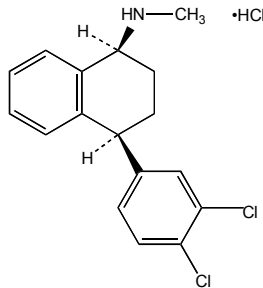
Nom propre : DCI et BAN : sertraline hydrochloride (chlorhydrate de sertraline)

Nom chimique : chlorhydrate de (1S, cis)-4-(3,4-dichlorophényl)- 1,2,3,4-tétrahydro-N-méthyl-1-naphthalénamine

Formule moléculaire : C₁₇H₁₇NC₂HCl

Masse moléculaire : 342,7 g/mol

Formule développée :



Description : Le chlorhydrate de sertraline est une poudre cristalline de couleur blanc à blanc cassé.

Solubilité :

| Solvant | Solubilité (mg/mL) |
|------------------------|--------------------|
| eau | dépend du pH |
| éthanol | 15,7 |
| alcool isopropylique | 4,3 |
| chloroforme | 110 |
| acétone | 1,1 |
| N,N-diméthylformamide | 88 |
| diméthylsulfoxyde | 147 |
| acétate d'éthyle | 0,2 |
| acétonitrile | 0,2 |
| Chloroforme / méthanol | 134 |

Intervalle de fusion : de 242 à 248 °C

pH : 5,3 (solution saturée dans de l'eau distillée)

pKa :

pKa dans un mélange éthanol:eau (1:1, v/v) = 8,5

pKa dans un mélange méthanol:eau (40:60, v/v) = 8,6

Médicament

Composition :

Les capsules de Mylan-Sertraline contiennent du chlorhydrate de sertraline, l'ingrédient médicinal, qui équivaut à 25 (50 ou 100) mg de sertraline ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants :

Cellulose microcristalline (Avicel PH101, Avicel PH102)

Phosphate dicalcique anhydre

Glycolate d'amidon sodique

Stéarate de magnésium

L'enveloppe de la capsule est faite de gélatine dure (gélatine, dioxyde de titane, vernis pharmaceutique, oxyde de fer noir synthétique, propylèneglycol, laque d'aluminium carmin d'indigo, laque d'aluminium rouge allura AC, laque d'aluminium bleu brillant F.C.F, laque d'aluminium jaune de quinoléine et jaune de quinoléine). La capsule dosée à 100 mg contient également les colorants bleu brillant F.C.F., rouge allura AC et D&C rouge n° 28).

Recommandations relatives à la stabilité et à l'entreposage

Conserver à une température comprise entre 15 et 30°C.

Présentation

Mylan-Sertraline en capsule dosée à 25 mg :

Capsule de gélatine dure, jaune citron et opaque, portant l'inscription « ST 25 » sur le corps et « G » sur le capuchon.

Disponible en flacon de PEHD de 100 capsules.

Mylan-Sertraline en capsule dosée à 50 mg :

Capsule de gélatine dure dont le corps blanc et opaque porte l'inscription « ST 50 » et le capuchon jaune citron et opaque, l'inscription « G ».

Disponible en flacons de PEHD de 100 et de 500 capsules.

Mylan-Sertraline en capsule dosée à 100 mg :

Capsule de gélatine dure, orange et opaque, portant l'inscription « ST 100 » sur le corps et « G » sur le capuchon.

Disponible en flacon de PEHD de 100 capsules.

PHARMACOLOGIE

Chez l'animal :

La sertraline est un inhibiteur puissant et très sélectif du recaptage neuronal de la 5-HT, à la fois *in vitro* et *in vivo*. La sertraline s'est révélée très active dans plusieurs modèles comportementaux et biochimiques où les antidépresseurs reconnus comme étant efficaces sont également actifs. La sertraline n'a pas d'effet important sur la fonction cardiaque et son effet sur la fonction pulmonaire, qui est transitoire, ne s'exerce qu'après l'administration de fortes doses intraveineuses. On a observé une baisse transitoire de la kaliurie chez des chiens conscients. Cette baisse a disparu après la deuxième dose quotidienne de 4 mg/kg par voie orale. La sertraline a augmenté la sécrétion d'acide gastrique chez le rat, mais elle n'a pas entraîné d'altération gastrique chez le chien, même après plusieurs mois de traitement. La sertraline produit une légère induction du cytochrome P450 microsomique dans le foie.

On a observé une augmentation de la concentration plasmatique du lithium chez des rats ayant reçu 32 mg/kg de sertraline par la voie orale (soit 5 à 10 fois la dose thérapeutique chez l'humain) en association avec 200 mg/kg de lithium, comparativement à des rats témoins n'ayant reçu qu'un soluté physiologique.

À partir des études systématiques effectuées chez l'animal, on a établi que la sertraline est dotée des mêmes propriétés pharmaceutiques que d'autres antidépresseurs efficaces et qu'elle est dépourvue d'effets cardio-vasculaires ou anticholinergiques.

Les études pharmacocinétiques précliniques :

Le tableau 2 résume les données pharmacocinétiques obtenues à l'issue d'études menées chez la souris, le rat et le chien. Chez la souris, la demi-vie d'élimination de la sertraline a été de 2,5 heures, alors qu'elle a été de 5 heures chez le rat et le chien. La clairance plasmatique de la sertraline a été estimée à 59 et à 49 mL/min/kg chez le rat et le chien respectivement (Voir le tableau 2). Chez le rat et le chien, la clairance plasmatique représente la clairance métabolique, car la sertraline n'est pas excrétée sous forme inchangée dans l'urine ni dans la bile. La biodisponibilité de la sertraline prise par la voie orale s'est chiffrée à 70, à 36 et à 22 % respectivement chez la souris, le rat et le chien (*Voir le tableau 2*).

Chez des rats et des chiens porteurs d'une canule insérée dans le cholédoque, à qui l'on a administré par gavage de la [¹⁴C] sertraline (sertraline dont le carbone en position 1 avait été substitué par du carbone 14), on a observé que de 62 % à 94 % de la dose était absorbée. Cela signifie que la sertraline subit une biotransformation hépatique au premier passage après absorption orale.

La déméthylsertraline, le métabolite principal de la sertraline, a été décelée dans le sang de toutes les espèces animales étudiées. *In vivo*, ce métabolite n'est pas actif. Sa demi-vie d'élimination est de 2 à 3 fois plus longue que celle de la sertraline chez toutes les espèces animales étudiées.

Chez le rat, le chien et l'humain, à la concentration plasmatique de 100 ng/mL, le taux de fixation de la sertraline aux protéines a été respectivement de 97,2, de 98,9 et de 98,6 %.

La sertraline diffuse largement dans les tissus. Chez le rat et le chien, le volume de distribution du chlorhydrate de sertraline a été respectivement de 23 et de 25 L/kg. (*Voir le tableau 3*.)

Induction de l'activité enzymatique : Chez des rats, après 5 jours de traitement, à raison de 80 mg/kg/jour de sertraline par voie orale, l'induction *in vitro* de la 0-déméthylation du p-chloro-anisole a été équivalente à celle obtenue avec 50 mg/kg/jour de phénobarbital. Chez des chiens, après 3 semaines de traitement à raison de 90 mg/kg/jour, la demi-vie de la phénazone a diminué à 30 minutes, comparativement à 54 minutes avant le traitement.

Le rat, le chien et l'humain transforment la sertraline en déméthylsertraline, une amine primaire, par N-déméthylation; une cétone est ensuite formée par désamination oxydative de la sertraline ou de la déméthylsertraline; enfin, cette cétone est excrétée sous forme d' α -hydroxy-cétones glucuroconjuguées (deux diastéréo-isomères), qui sont les produits finaux de la biotransformation. Chez l'humain, les deux α -hydroxy-cétones glucuroconjuguées constituaient les principaux produits finaux de la transformation par désamination, mais non les seuls, puisque la cétone et l' α -hydroxy-cétone avaient aussi subi un certain degré de réduction. Les conjugués des métabolites ainsi réduits, soit un hydroxy- et un dihydroxy-métabolite (c'est-à-dire portant 1 ou 2 groupements alcool) ont été excrétés dans l'urine. Même si on ne les a pas décelés dans les excréta des rats ou des chiens, on a pu produire ces mêmes métabolites *in vitro*, par incubation des cétones en présence de microsomes hépatiques des 2 espèces. La sertraline peut aussi être convertie en N-hydroxy-sertraline glucuroconjuguée ou en carbamoyl-O-sertraline glucuroconjuguée. La carbamoyl-O-sertraline glucuroconjuguée était le principal métabolite excrété chez le chien; on l'a décelé également chez le rat et chez l'humain. La N-hydroxy-sertraline glucuroconjuguée n'a été décelée que chez le chien et le rat. On a observé une plus forte excrétion de métabolites dans la bile chez le rat et le chien que chez l'humain.

TABLEAU 3

**Résumé des propriétés pharmacocinétiques du chlorhydrate de sertraline et de son principal
métabolite aminé, chez la souris, le rat, le chien et l'humain**

| Espèces | Sertraline* | | | | | Déméthylsertraline* | | | | |
|---------------------------|-----------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------|----------------|-----------------------------|------------------|-------------------------|-----------------------------|------------------|
| | Dose (mg/kg) et voie d'adm. | T _{1/2} (h) | V _D (L/kg) | Cl. (mL/min/kg) | Biodisp (%) | C _{max} (µg/mL) | ASC (mg·h/mL) | T _{1/2} (h) | C _{max} (µg/mL) | ASC (mg·h/mL) |
| Souris | 29 (s.-c. et v.o.) | 2,5 | - | - | 70 | 0,31 | 1,6 | 7,4 | 0,41 | 5,3 |
| Rat | 5 (i.v. et v.o.) | 4,5 | 23 | 59 | 36 | 0,062 | 0,51 | 14 | 0,051 | 0,71 |
| Rat | 25 (i.p. et v.o.) | 6,5 | - | - | - | 0,31 | 4,5 | 10,5 ^a | 0,11 | 1,8 |
| Chien | 5 (i.v.) et 10 (v.o.) | 5,2 | 25 | 49 | 22 | 0,15 | 1,4 | 7,1 ^a | 0,16 | 4,6 |
| Chien^b | 10 (v.o.) | - | - | - | - | 0,32 | 2,3 | - | 0,21 | 3,0 |
| Chien^b | 30 (v.o.) | - | - | - | - | 0,93 | 8,6 | - | 0,49 | 7,8 |
| Chien^b | 90 (v.o.) | - | - | - | - | 3,1 | 33,6 | - | 1,8 | 29,5 |
| Humain^c | 3 (v.o.) | 26 | - | - | - | 0,19 | 2,8 | 65 | 0,14 | 2,3 |

* Chez la souris, le rat et le chien, la "PA, le VD et la Cl. ont été calculés à partir des résultats obtenus après l'administration du chlorhydrate de sertraline par voie intraveineuse, alors que la C_{max} et l'ASC l'ont été après administration orale.

a. Après l'administration parentérale de déméthylsertraline.

b. Données obtenues à l'état d'équilibre (la moyenne des 3^e et 36^e jours) de l'étude toxicologique n° 82375-08.

c. La T_{1/2} de la sertraline est calculée d'après les données obtenues avec des doses de 50 à 400 mg/jour. La C_{max}, et l'ASC du médicament et du métabolite ont été calculées à l'état d'équilibre (14^e jour) chez des sujets qui recevaient une dose de 200 mg.

TOXICOLOGIE

Toxicité à court terme : chez la souris et le rat

ÉTUDES TOXICOLOGIQUES CHEZ LA SOURIS ET LE RAT APRÈS ADMINISTRATION ORALE ET INTRAPÉRITONÉALE À COURT TERME

| Espèce | Sexe | DL ₅₀ (mg de sertraline base/kg) | | Mortalité max. (h) | |
|--------|---------|---|---------------------|--------------------|---------------------|
| | | V. orale | V. intrapéritonéale | V. orale | V. intrapéritonéale |
| Souris | mâle | 548 (495-612) | 73 (66-79) | 2% | 1 |
| | femelle | 419 (371-465) | | 1% | |
| Rat | mâle | 1591 (1348-1847) | 79 (70-90) | 24 | 24 |
| | femelle | 1327 (1071-1562) | | 4,5 | |

Les signes de toxicité observés chez la souris et le rat après administration orale et intrapéritonéale sont les suivants : hyperactivité, convulsions, dépression, faiblesse, diminution de la consommation alimentaire et inhibition du gain de poids. L'administration orale chez la souris et le rat a entraîné de l'exophtalmie, des selles molles et de la dyspnée. Chez le rat, elle a entraîné aussi du ptyalisme. À court terme, l'administration orale n'a pas produit d'altération pathologique macroscopique; quant à l'administration intrapéritonéale, elle a entraîné la formation d'adhérences entre les anses intestinales ou le pancréas et le foie chez 2 souris mâles sur 10 et entre les lobes hépatiques chez le rat; dans ce dernier cas, l'importance des adhérences s'est révélée proportionnelle à la dose.

On a également administré des doses uniques de 10, 20, 30 et 50 mg/kg de sertraline-base, en capsules, par la voie orale à 8 chiennes beagles (2 par dose). À la dose inférieure, les chiens n'ont présenté qu'une mydriase et de l'anorexie. Aux doses supérieures, on a observé du ptyalisme, des tremblements, des fasciculations, une mydriase et de l'anorexie. Aucun des chiens, à quelque dose que ce soit, n'a présenté de stimulation de la motricité se traduisant par le fait de tourner en rond et autre stéréotypie du même genre. L'anorexie a duré de 12 à 15 heures, mais les chiens ont recommencé à s'alimenter dès le lendemain à la fin de la journée et ils se sont rétablis sans incidents.

Toxicité à long terme et cancérogénèse

| Espèce | Voie d'adm. | Dose (mg/kg/jour) | Nbre d'animaux par dose | Durée | Observations | | | |
|---|-------------|--------------------------|-------------------------|----------|---|---------|------------|---------|
| Étude chez la souris (médicament administré dans les aliments) durant 36 jours | | | | | | | | |
| Souris CD-1 | alimentaire | 0 | 10/sexe | 36 jours | Rapport des conc. plasm. du médicament et du métabolite déméthylé | | | |
| | | 10 | | | | | | |
| | | 40 | | | Concentration plasm. (en ng/mL) | | | |
| | | 80 | | | Médicament | | Métabolite | |
| | | | | | mâle | femelle | mâle | femelle |
| | 22 | 17 | 40 | 23 | | | | |
| | 52 | 16 | 181 | <10 | | | | |
| | 142 | 63 | 307 | 169 | | | | |
| | 80 | | | | | | | |
| On a observé un certain degré d'alopécie chez 3 animaux ayant reçu une dose moyenne et 1 animal, une forte dose. On a observé une dégénérescence grasseuse du foie chez 8 mâles sur dix recevant une forte dose, comparativement à 3/10 chez les mâles témoins. À partir de ces observations, on a recommandé une étude de 2 ans sur l'administration de 10, 20 ou 40 mg/kg/jour de chlorhydrate de sertraline basique. | | | | | | | | |
| Étude chez la souris (médicament administré dans les aliments) durant 2 ans | | | | | | | | |
| Souris CD-1 | alimentaire | 0 0 10 20 40 | 50/sexe | 24 mois | Le taux de survie des femelles traitées a été légèrement inférieur à celui des témoins. On a décelé un adénome bronchioalvéolaire chez les femelles aux doses légères, moyennes et fortes dans les proportions suivantes: 9/49, 1/50 et 12/50, comparativement à 6/50 et 2/50 pour les femelles des 2 groupes témoins. On a observé un adénome hépatocellulaire chez les mâles aux doses légères, moyennes et fortes dans les proportions suivantes : 8/50, 8/50 et 12/50, comparativement à 3/50 et 4/50 chez les mâles des 2 groupes témoins. Il s'agissait de tumeurs bénignes, d'un type fréquent chez cette souche de souris. On n'a pas observé de hausse du taux de tumeurs malignes globalement ou par catégorie tissulaire spécifique. | | | |
| Étude chez le rat par voie orale durant 16 jours | | | | | | | | |
| Rats Sprague-Dawley | gavage | 0 40 80 160 | 5/sexe | 16 pis | On a observé de l'anorexie et une inhibition transitoire du gain de poids (ce dernier effet ayant été marqué chez les femelles traitées à fortes doses), une hausse proportionnelle à la dose du poids hépatique causée par une induction des enzymes microsomiques, une dégénérescence centrolobulaire à toutes les doses et une légère hausse de l'ALAT et de l'ASAT à la dose de 160 mg/kg. | | | |
| Étude chez le rat (médicament administré dans les aliments) durant 6 semaines | | | | | | | | |

| | | | | | |
|---------------------|-------------|---------------------|---------|------------|--|
| Rats Sprague-Dawley | alimentaire | 0 10 40 80 | 10/sexe | 6 semaines | On a observé un effet minime sur le gain de poids chez les mâles et une faible inhibition du gain de poids (< 10 %) chez les femelles, à doses fortes et modérées. Le poids du foie a augmenté chez les mâles et les femelles à doses fortes et modérées; on a noté une hypertrophie hépatocellulaire et une dégénérescence graisseuse centrolobulaire minime à fortes doses, chez les mâles et les femelles et à doses modérées chez les mâles, associée à une légère hausse des taux sériques de la SDH, de l'ALAT et de la 5-NU chez certains animaux. Dose sans aucun effet indésirable : 10 mg/kg/jour |
|---------------------|-------------|---------------------|---------|------------|--|

Étude chez le rat (médicament administré par voie orale) durant 3 mois

| | | | | | | | | | | |
|--|--------|---------------------|----------------------------|--------|--|------|--------|--------------------|-------------------|--------------------|
| Rats Sprague-Dawley | gavage | 0 10 40 80 | 15 mâles 10 femelles | 3 mois | Rapport des conc. plasm. avec les doses de 10 et 40 mg/kg | | | | | |
| | | | | | Concentration plasm. (pg/mL) 2 h après la dose les 1 ^{er} , 5 ^e et 30 ^e jours | | | | | |
| | | | | | Dose (mg/kg/j) | Sexe | | 1 ^{er} j. | 5 ^e j. | 30 ^e j. |
| | | | | | 80 | M | moy. | 0,63 | 0,31 | 0,46 |
| | | | | | | F | ± é.t. | 0,19 | 0,05 | 0,20 |
| | | | | | 40 | M | moy. | 0,75 | 0,37 | 0,84 |
| F | ± é.t. | 0,19 | 0,10 | 0,48 | | | | | | |
| 10 | M | moy. | 0,70 | 0,20 | 0,32 | | | | | |
| | F | ± é.t. | 0,11 | 0,06 | 0,18 | | | | | |
| 10 | M | moy. | 0,42 | 0,33 | 0,92 | | | | | |
| | F | ± é.t. | 0,14 | 0,05 | 0,28 | | | | | |
| 10 | M | moy. | 0,25 | 0,10 | 0,10 | | | | | |
| | F | ± é.t. | 0,10 | 0,03 | 0,03 | | | | | |
| 10 | M | moy. | 0,19 | 0,14 | 0,27 | | | | | |
| | F | ± é.t. | 0,06 | 0,03 | 0,08 | | | | | |
| On a observé une augmentation du poids relatif et absolu du foie due à une augmentation de l'activité enzymatique microsomique associée à une hypertrophie centrolobulaire et une légère dégénérescence graisseuse centrolobulaire chez 10 mâles sur 15 et chez 1 femelle sur 10 à 80 mg/kg. | | | | | | | | | | |

Étude chez le rat (médicament administré dans les aliments) durant 2 ans

| | | | | | |
|---|--------------------|-------------------------------|--|--|---|
| Rats Long Evans | alimentaire | 0 10 20 40 | 65/sexe | 24 mois | <p>Animaux sacrifiés après 6 mois (15/sexe) : On a observé une augmentation du poids des reins et une augmentation du poids moyen relatif et absolu du foie chez les mâles et les femelles traités à fortes doses et chez les femelles traitées à doses moyennes.</p> <p>Animaux sacrifiés après 2 ans : Le taux de mortalité ainsi que l'inhibition du gain de poids chez les mâles ont été proportionnels à la dose, alors que cette inhibition n'a été observée chez les femelles qu'à fortes doses. Tout au long de l'étude, on a observé une légère élévation de l'activité de la 5-nucléotidase dans le sérum dans les groupes à doses moyennes et élevées.</p> <p>Il y a eu augmentation du poids relatif du foie et des reins; cet effet serait relié à l'induction des enzymes participant à la biotransformation du médicament.</p> <p>On a observé la présence de grosses vacuoles remplies de lipides dans les hépatocytes; le nombre de femelles affectées par groupe était proportionnel à la dose contrairement aux mâles. On n'a vu aucun signe de nécrose ou de réaction inflammatoire.</p> <p>On n'a pas décelé d'effet sur le nombre d'animaux porteurs d'une tumeur ni sur le total des tumeurs bénignes ou malignes dans les deux sexes. On n'a donc observé aucun signe de potentiel cancérigène.</p> |
| Étude toxicologique spéciale chez le rat (médicament administré par voie i.v.) | | | | | |
| Rats Sprague Dawley à | i.v. | 0 0,125 0,25 0,5 | 10/sexe | 15 jours 16 jours 17 jours 18 jours | <p>On a observé une hémoglobinurie décelable seulement sur papier réactif, 5 minutes à peine après l'injection; c'est la seule observation clinique reliée au traitement et elle n'était pas proportionnelle à la dose. C'est un effet analogue à l'effet <i>in vitro</i> du chlorhydrate de sertraline aux concentrations administrées dans l'étude en question, soit 0,125, 0,25 et 0,5 mg/mL. On n'a pas décelé d'hémolyse <i>in vitro</i> en mettant des globules rouges en contact avec 0,005 mg/mL de chlorhydrate de sertraline. Les études <i>in vitro</i> ont également démontré une incompatibilité du plasma (aspect trouble) mis en contact avec un même volume de chlorhydrate de sertraline à raison de 0,25 et 0,5 mg/mL. Ces données indiquent que l'on devrait administrer les solutions i.v. de chlorhydrate de sertraline goutte à goutte plutôt qu'en bol. Trois animaux traités à fortes doses et 12 rats témoins ont présenté une hémorragie périvasculaire et/ou une périvasculite chronique au point d'injection sur la queue.</p> |
| Espèce | Voie d'adm. | Dose (mg/kg/jour) | Nbre d'animaux par dose | Durée | Observations |
| Étude chez le jeune rat (médicament administré par voie orale) | | | | | |

| | | | | | |
|---------------------------|--------|---------------------|---------|---|---|
| Rats Sprague Dawley | Gavage | 0 10 40 80 | 30/sexe | Du 21 ^e au 56 ^e jour suivant la naissance, et période de récupératio n sans médicament jusqu'au 196 ^e jour suivant la naissance | L'administration de sertraline à 80 mg/kg à des rats mâles et femelles du 21 ^e au 56 ^e jour suivant la naissance a eu les effets suivants : déshydratation, chromorhinorrhée et diminution du gain pondéral moyen. Des cas de râle, de posture voûtée, de diminution de la consommation alimentaire, ainsi que deux morts prématurées (auxquelles s'ajoutent une euthanasie prématurée attribuable au mauvais état de l'animal), sont également survenus à la dose de 80 mg/kg/jour chez des mâles. On a observé une diminution du poids du cerveau aux environs du 140 ^e jour postnatal chez les mâles traités. Des mâles (80 mg/kg/jour) et des femelles (≥ 10 mg/kg/jour) ont présenté un retard de la maturation sexuelle. Malgré cette observation, il semble que la sertraline n'ait eu aucun effet sur le poids des autres organes, l'accouplement et la fertilité, la motilité des spermatozoïdes et la concentration spermatique chez les mâles, ni sur les paramètres liés à la reproduction chez les femelles (cycle oestral, accouplement et fertilité, paramètres touchant les ovaires et l'utérus). La sertraline n'a par ailleurs eu aucun effet sur les paramètres comportementaux (apprentissage, mémoire, réflexe de sursaut provoqué par le bruit et activité locomotrice) chez les mâles, mais on a observé un ralentissement du réflexe de sursaut provoqué par le bruit chez les femelles aux doses de 40 et de 80 mg/kg/jour. On n'a noté aucun effet de la sertraline sur le poids du cerveau chez les femelles ni sur la longueur fémorale chez les femelles et les mâles, à toutes les doses. De plus, on n'a fait aucune constatation macroscopique ou microscopique particulière chez les rats des deux sexes, à toutes les doses. Chez les jeunes mâles, la dose sans effet nocif observable (DSENO) était de 40 mg/kg/jour (ce qui correspond à une C _{max} de 262 ng/mL et à une ASC _{0-t} de 3170 ng·h/mL au 56 ^e jour suivant la naissance). Chez les jeunes femelles, la DSENO n'a pas pu être déterminée en raison des retards de maturation sexuelle survenus aux doses ≥ 10 mg/kg. Tous les effets mentionnés précédemment qui ont été associés à la sertraline se sont résorbés au cours de la période de récupération sans médicament de l'étude. |
|---------------------------|--------|---------------------|---------|---|---|

Étude chez le chien (médicament administré par voie orale) durant 7 jours

| | | | | | | | | |
|--------|-------------------------|---------------|---------|----------------------|---|-------------------|-------------------|--|
| Beagle | orale (capsules) | 0 15 45 | 2 mâles | 7 jours | À fortes doses, on a rapporté une anorexie légère, un amaigrissement et une faiblesse des pattes arrières. Les concentrations plasmatiques du médicament indiquent une bonne absorption par voie orale. | | | |
| | | | | | Concentration plasm. du médicament 3 h après la prise le 1 ^{ère} et 7 ^e jour | | | |
| | | | | Conc. plasm.(pg/mL) | | | | |
| | | | | Dose (mg/kg/jour) | Chien n° | 1 ^{er} j | 7 ^e j. | |
| | | | | 45 | 832255 | 2,28 | 2,48 | |
| | | | | | 832259 | 2,04 | 0,82 | |
| | | | | 15 | 832258 | 1,12 | 0,13 | |
| | | | | | 832260 | 0,42 | 0,68 | |
| | | | | | On a observé une déplétion apparente des petits lymphocytes dans le thymus; chez un chien traité à fortes doses, on a observé une déplétion lymphoïde dans la rate, dans les ganglions lymphatiques | | | |

| | | | | | |
|---|---------------------|----------------------|--------|----------|--|
| | | | | | mésentériques et dans l'iléon. |
| Étude chez le chien (médicament administré par voie orale) durant 14 jours | | | | | |
| Beagle | orale (capsules) | 0 40 80 160 | 1/sexe | 14 jours | On a observé une anorexie et un amaigrissement proportionnels à la dose. Chez les femelles traitées à fortes doses, on a observé une hausse de la teneur sérique en phosphatase alcaline et en ALAT. Chez les mâles traités à raison de 80 mg, on a observé une déplétion des petits lymphocytes dans la rate; chez ceux traités à fortes doses, on a fait la même observation dans la rate et l'iléon. |
| Étude chez le chien (médicament administré par voie orale) durant 3 mois | | | | | |
| Beagle | orale (capsules) | 0 10 40 80 | 3/sexe | 3 mois | On a observé une stimulation du SNC proportionnelle à la dose durant la première ou les 2 premières semaines de traitement. Un animal traité à fortes doses est mort en convulsions, 5,5 heures après la première dose. L'autopsie a révélé une congestion générale et une déplétion lymphoïde du thymus, de la rate et des ganglions lymphatiques mésentériques qui concordent avec la cause de la mort. On a décelé une hausse de la teneur en phosphatase alcaline chez les animaux traités à fortes doses et chez 2 mâles et 2 femelles du groupe traité à doses moyennes. Cette hausse associée à la tendance à la hausse du poids hépatique s'expliquent par la capacité du chlorhydrate de sertraline (aux doses de 40 et 80 mg/kg) de stimuler l'activité des enzymes qui métabolisent les médicaments. On a observé une légère hausse du taux de l'ALAT chez les animaux traités à fortes doses, sans altérations histopathologiques. |
| Étude chez le chien (médicament administré par voie orale) durant 6 mois | | | | | |
| Beagle | orale (capsules) | 0 10 30 90 | 4/sexe | 6 mois | À fortes doses, on a observé des signes marqués de stimulation du SNC; ils se sont atténués ou ont disparu après 1 ou 2 semaines d'administration. À la dose de 90 mg/kg, on a observé une hausse du poids hépatique relatif et absolu, une prolifération du réticulum endoplasmique lisse et une légère hausse du taux de phosphatase alcaline qui concordent avec la capacité d'induction enzymatique du chlorhydrate de sertraline. Cette capacité a été mise en évidence par le raccourcissement de la demi-vie de la phénazone dans le groupe traité à fortes doses seulement (30 min au lieu de 54). À la dose de 30 mg/kg, quelques chiens ont présenté des hausses sporadiques du taux de phosphatase alcaline. À fortes doses, quelques chiens seulement ont présenté une hausse du taux d'ALAT. Une légère hyperplasie du cholédoque décelée chez deux chiens traités à fortes doses pourrait être attribuable au médicament; cependant, on observe parfois la même lésion chez des beagles témoins. |

| Espèce | Voie d'adm. | Dose (mg/kg/jour) | Nbre d'animaux par dose | Durée | Observations | | | | | | | |
|---|------------------|---------------------|-------------------------|-------|---|-------|--|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Étude chez le chien (médicament administré par voie orale) durant 1 an | | | | | | | | | | | | |
| Beagle | orale (capsules) | 0 10 30 90 | 4/sexe | 1 an | <p>Au cours des premières semaines de l'étude, on a observé des signes cliniques d'atteinte des systèmes nerveux central et autonome dont la fréquence était proportionnelle à la dose.</p> <p>On a décelé une hausse légère ou modérée de l'activité de la phosphatase alcaline sérique chez 1 chien sur 8 traités à faibles doses, chez 4 chiens sur 8, à doses moyennes et chez 7 chiens sur 8 à fortes doses. Le taux d'ALAT a augmenté chez 2 chiens sur 8 traités à fortes doses. Le poids relatif du foie a augmenté chez 25 % des mâles et 32 % des femelles à fortes doses et chez 25 % des femelles à doses moyennes. On a démontré que le chlorhydrate de sertraline entraîne une induction des enzymes microsomiques hépatiques qui métabolisent les médicaments, une propriété souvent associée à la hausse de poids du foie et à la hausse de l'activité de la phosphatase alcaline sérique chez le chien. On n'a pas décelé d'altérations hépatiques macroscopiques ni microscopiques ni d'autres altérations tissulaires. Tout au long de l'étude, les concentrations plasmatiques du chlorhydrate de sertraline et de son métabolite déméthylé, CP-62,508, ont démontré un rapport proportionnel à la dose de la distribution dans l'organisme :</p> | | | | | | | |
| | | | | | C_{max} du médicament et ASC du métabolite entre 0 et 24 heures | | | | | | | |
| | | | | | (mg/kg) | | C_{max} CP-51,974 (pg/mL) | | | ASC CP-62,508 (mg. h/L) | | |
| | | | | | | | 1^{er} jour | 99^e jour | 274^e jour | 1^{er} jour | 99^e jour | 274^e jour |
| | | | | | 10 | Moy | 0,344 | 0,218 | 0,262 | 3,4 | 2,6 | 3,0 |
| | | | | | | é.-t. | 0,165 | 0,142 | 0,190 | 1,7 | 0,8 | 1,0 |
| | | | | | 30 | Moy | 0,723 | 0,643 | 1,26 | 4,9 | 8,8 | 11,6 |
| | | | | | | é.-t. | 0,454 | 0,299 | 0,90 | 2,3 | 4,4 | 5,0 |
| | | | | | 90 | Moy | 1,33 | 1,06 | 2,16 | 11,8 | 12,2 | 39,9 |
| | | | | | | é.-t. | 0,81 | 0,61 | 1,74 | 6,2 | 5,0 | 25,1 |

Reproduction et tératologie

Fécondité

| Espèce | Voie d'adm. | Dose (mg/kg/jour) | Nbre d'animaux par dose | Durée | Observations |
|--|----------------|---------------------|--|-------|--|
| Étude sur la fécondité et la reproduction chez le rat (1^{er} volet, prolongé aux portées F₂) | | | | | |
| Rat | orale (gavage) | 0 10 40 80 | F ₀ =30 f/dose F ₀ =15 m/dose | | Les mâles F ₀ ont reçu le médicament pendant 64 jours avant la période d'accouplement et durant celle-ci. Les femelles F ₀ l'ont reçu pendant 14 jours avant l'accouplement, durant celui-ci et durant la gestation. Les rejetons (génération F ₁) n'ont pas reçu de médicament durant 3 mois et ils se sont ensuite accouplés pour produire la 2 ^e génération. On les a sacrifiés ainsi que les femelles F ₁ entre 21 et 24 jours après la mise bas. Les femelles F ₀ traitées ont montré une baisse du taux de fécondité, baisse plus marquée dans le groupe traité à 80 mg/kg. Dans les groupes à doses fortes, moyennes et faibles ainsi que chez les témoins, les taux de fécondité ont été respectivement de 47, 83, 92 et 100 %. On a également observé une baisse proportionnelle à la dose du taux de survie, 4 jours après la naissance chez les ratons F ₁ . Les ratons F ₁ du groupe à fortes doses ont montré des signes de précocité du développement comportemental. |
| Étude sur la fécondité et la fœtotoxicité (protocole de la FDA, Segment 1) chez le rat après administration orale | | | | | |
| Rat | orale (gavage) | 0 10 20 80 | 20 mâles 40 femelles | | Les mâles ont reçu le médicament pendant 71 jours avant l'accouplement; les femelles, pendant 2 semaines avant l'accouplement, durant celui-ci et durant la gestation. Quatre groupes de 20 femelles témoins se sont accouplées avec les mâles traités pour évaluer leur fécondité. Le médicament a entraîné une inhibition (de 20 g environ) du gain de poids durant la gestation de toutes les femelles traitées ainsi qu'une baisse du poids des rejetons mesuré 1 jour après la naissance (mâles : 0,15 g; femelles : 0,3 g). À l'âge de 4 jours et de 21 jours, le poids des rejetons traités a également fait diminuer le taux de survie des nouveau-nés dans les deux groupes à doses élevées (dans les groupes à fortes et moyennes doses, les taux ont été respectivement de 61 et 69%, comparativement à 94 % dans le groupe à faibles doses et à 98 % dans le groupe témoin à 21 jours). Un certain nombre des morts a été attribué à une fréquence supérieure des cas d'hémopéritoine : 18 dans le groupe à fortes doses et 12 dans le groupe à doses moyennes, comparativement à 6 dans le groupe à faibles doses et 1 chez les nouveau-nés F ₁ témoins. On n'a pas observé d'hémopéritoine chez les nouveau-nés dans toute autre étude. Au cours des tests de comportement, on a observé une certaine hyperactivité précoce chez les nouveau-nés du groupe traité qui concorde avec la pharmacologie du médicament. On n'a observé aucun effet indésirable chez les animaux de la génération F ₂ . |

Tératologie

| Espèce | Voie d'adm. | Dose (mg/kg/jour) | Nbre d'animaux par dose | Durée | Observations |
|---|---------------|---------------------|-------------------------|-------|---|
| Étude sur la fœtotoxicité (2^e volet) chez le rat (médicament administré par voie orale) | | | | | |
| Rat | oral (gavage) | 0 10 20 80 | 20 femelles | | On a administré le médicament à des femelles inséminées entre le 6 ^e et le 15 ^e jour après l'insémination. Le traitement a entraîné une agressivité transitoire au début du traitement et une baisse du gain pondéral (26 g en moyenne) chez les femelles traitées à fortes doses. Un léger retard de l'ossification observé chez les fœtus serait relié à un poids fœtal inférieur chez les groupes traités à fortes doses et à moyennes doses, lequel est probablement attribuable à l'effet toxique du traitement chez la femelle gravide (par ex. un retard de l'ossification du métacarpe chez 20 ratons sur 1181 à la dose de 80 mg/kg et chez 13 ratons chez les 1825 rats témoins). |
| Étude sur la fœtotoxicité (FDA, 2^e volet) chez le lapin après administration orale | | | | | |
| Lapin | oral (gavage) | 0 5 20 40 | 20 femelles | | On a administré du chlorhydrate de sertraline à 20 lapines gravides au cours de l'organogenèse (du 7 ^e au 18 ^e jour après l'insémination). À la dose maximale de 40 mg/kg, le médicament a exercé un grave effet toxique chez la femelle gravide lequel a retardé l'ossification chez le fœtus. (Par ex. retard d'ossification de l'os hyoïde : témoins = 20 %; 40 mg/kg = 36 %; de l'astragale : témoins = 27 %; 40 mg/kg = 44 %). |

Études en périnatalité

| Espèce | Voie d'adm. | Dose (mg/kg/jour) | Nbre d'animaux par dose | Durée | Observations |
|--|-------------------|---------------------|-------------------------|-------|--|
| Études en périnatalité chez le rat (3^e volet) après administration par voie orale | | | | | |
| Rat | orale | 0 10 20 80 | 20 femelles | | On a administré du chlorhydrate de sertraline par gavage à des rates inséminées, à partir du 15 ^e jour après l'insémination jusqu'à la parturition et tout au long de l'allaitement. Le traitement a causé certains effets indésirables chez les femelles et les rejetons aux deux doses les plus fortes; on a observé un retard proportionnel à la dose du gain pondéral des femelles au cours de la gestation et de l'allaitement aux doses moyennes et fortes. Dans chacun de ces 2 groupes, on a observé une hyperactivité chez certains animaux durant quelques jours au début du traitement; on a constaté également une modification de la consommation d'eau et d'aliments. On a observé une baisse statistiquement significative de la grosseur moyenne des portées le 1 ^{er} jour post-partum dans le groupe à fortes doses et dans les groupes à fortes et à moyennes doses, le 4 ^e jour; cet effet s'est révélé proportionnel à la dose, le 21 ^e jour post-partum. Comparativement aux groupes témoins, le poids moyen des rejetons s'est révélé inférieur chez les 2 sexes dans les 2 mêmes groupes, le 1 ^{er} jour post-partum, alors que le 21 ^e jour, il n'y avait plus de différence significative. Chez les rejetons morts au cours de l'allaitement ou sacrifiés au moment du sevrage, on n'a observé aucune anomalie externe ni viscérale. Le traitement des femelles a également affecté le développement des nouveau-nés; le dernier jour de l'étude, moins de rejetons ont réagi positivement lors de l'examen des réflexes. On a noté également un retard dans l'apparition des incisives, particulièrement dans le groupe traité à fortes doses, mais aussi à un degré moindre dans le groupe à moyennes doses. L'examen des rejetons sevrés n'a révélé aucun changement attribuable au traitement. |
| Étude supplémentaire (3^e volet) pour évaluer l'effet du chlorhydrate de sertraline chez le raton | | | | | |
| Rat | orale (gavage) | 80 | | | On a effectué une seconde étude en 3 ^e volet, afin d'évaluer plus en profondeur les effets du chlorhydrate de sertraline sur les nouveau-nés. Au cours de cette étude, on a échangé les nouveau-nés de femelles traitées par 80 mg/kg de sertraline basique avec ceux de femelles non traitées et vice versa. Comme dans les études antérieures, le chlorhydrate de sertraline a altéré le gain pondéral des femelles (différence de poids entre les femelles à fortes doses et les témoins, le 20 ^e jour de la gestation : 34 g et 21 jours post-partum : 19 g). Les effets observés dans la progéniture peuvent se diviser en 2 catégories : les effets directement reliés à l'exposition des fœtus <i>in utero</i> : la mortalité périnatale et l'altération du poids des rejetons le 1 ^{er} jour et ceux reliés à l'allaitement par des femelles traitées : altération de la croissance et retard du développement. D'après une évaluation des ratons sevrés, la vision et l'audition n'ont pas été altérées. |

| Étude visant à déterminer la période prénatale de vulnérabilité du fœtus | | | | | |
|--|-------------------|---------|--------------|--|--|
| Rat | orale (gavage) | 0 80 | 20 20 x 4 | | On a administré du chlorhydrate de sertraline à des rates gravides au cours de la gestation ou à la fin de celle-ci pour mettre en évidence un effet nocif sur la croissance des nouveau-nés et sur le taux de survie 4 jours post-partum. Au cours d'une autre expérience, on a administré du chlorhydrate de sertraline (80 mg de sertraline basique/kg/jour) dans 0,1 % de méthylcellulose par gavage à 4 groupes de femelles gravide (20/groupe) : du jour 0 au 5 ^e , 10 ^e ou 15 ^e jours ou pour toute la gestation, afin de déterminer la période prénatale de vulnérabilité fœtale. La survie des rejetons n'a pas été affectée par le chlorhydrate de sertraline au cours des 5, 10 ou 15 premiers jours de gestation. Le taux de mortalité post-natale au cours des 4 premiers jours de vie variait entre 0,8 % et 3 %, comparativement à 2 % dans le groupe témoin, alors que 56 % des nouveau-nés de femelles traitées tout au long de la gestation sont morts avant 4 jours. Cependant, le taux de survie des rejetons entre l'âge de 4 et 21 jours (indice de lactation) a été comparable entre les groupes traités et les témoins. Les rejetons des mères traitées tout au long de la gestation avaient un poids inférieur à celui des témoins les 1 ^{er} et 4 ^e jours post-partum; par contre, 14 jours post-partum, le poids des rejetons traités était devenu comparable à celui des témoins. Cette expérience démontre que la période prénatale finale, soit du 16 ^e au 21 ^e jour de gestation, constitue la période de vulnérabilité maximale des rejetons sur le plan de la survie aux effets <i>in utero</i> d'une forte dose (80 mg/kg) de chlorhydrate de sertraline. |

La génotoxicité

Les études sur la génotoxicité se sont toutes révélées négatives. Elles incluaient l'épreuve d'Ames sur *Salmonella* et l'essai sur le lymphome TK+/TK- pour évaluer la mutagénicité ponctuelle, les épreuves de dépistage des aberrations cytogénétiques *in vivo* sur la moelle osseuse de souris et sur les lymphocytes humains *in vitro* avec ou sans activation métabolique.

Le chlorhydrate de sertraline n'a pas entraîné de mutations génétiques à l'issue de l'épreuve d'Ames avec ou sans activation métabolique sur les souches TA 1535, TA 1537, TA 98 et TA 100 de *Salmonella typhimurium*, ni sur les chromosomes dans la moelle osseuse de souris traitées par 80 mg/kg par voie orale (essai cytogénétique *in vivo*), ni sur les lymphocytes humains en culture (essai cytogénétique *in vitro*) à des doses de 0,5 à 25 mg/mL. Le chlorhydrate de sertraline n'a pas entraîné de hausse significative de la fréquence des mutations dans les cellules du lymphome de souris L5178Y (TK +/-), que ce soit en présence ou en l'absence d'activation métabolique par des microsomes S9 de foie de rat normal.

BIBLIOGRAPHIE

1. Burrows GD, McIntyre IM, Judd FK et al. Clinical effects of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depressive illness. J Clin Psychiatry 1988; 49(8 suppl.):18-22.
2. Kœ BK. Preclinical pharmacology of sertraline: a potent and specific inhibitor of serotonin reuptake. J Clin Psychiatry 1990; 51(12 suppl.B):13-7.
3. Woolley DW et Shaw E. Some neurophysiological aspects of serotonin. Br Med J 1954; 2:122-6.
4. Butler J et Leonard BE. The platelet serotonergic system in depression and following sertraline treatment. Int Clin Psychopharmacol 1988; 3(4):343-7.
5. Kœ BK, Weissman A, Welch WM et al. Sertraline: 1S,4S-N-methyl-4-(3,4-dichlorophenyl)- 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamine, a new uptake inhibitor with selectivity for serotonin. J Pharmacol Exp Ther 1983; 226(3):686-700.
6. Kœ BK, Weissman A, Welch WM et al. Sertraline: a new selective inhibitor of serotonin uptake. Psychopharmacol Bull 1983; 19(4):687-91.
7. Byerley WF, McConnell EJ, McCabe RT et al. Chronic administration of sertraline, a selective serotonin uptake inhibitor, decreased the density of II -adrenergic receptors in rat frontoparietal cortex. Brain Res 1987; 421(1-2):377-81.
8. Kœ BK, Koch SW, Lebel LA et al. Sertraline, a selective inhibitor of serotonin uptake, induces subsensitivity of beta-adrenoceptor system of rat brain. Eur J Pharmacol 1987; 141(2): 187-94.
9. Heym J et Kœ BK. Pharmacology of sertraline: a review. J Clin Psychiatry 1988; 49(8 suppl.):40-5.

10. Cohn CK, Shrivastava R, Mendels J et al. Double-blind, multicenter comparison of sertraline and amitriptyline in elderly depressed patients. J Clin Psychiatry 1990; 51(12 suppl.):28-33.
11. Doogan DP et Caillard V. Sertraline: a new antidepressant. J Clin Psychiatry 1988; 49(8 suppl.):46-51.
12. Reimherr FS, Byerley WF, Ward MF et al. Sertraline, a selective inhibitor of serotonin uptake, for the treatment of outpatients with major depressive disorder. Psychopharmacol Bull 1988; 24(1):200-5.
13. Reimherr FW, Chouinard G, Cohn CK et al. Antidepressant efficacy of sertraline: a doubleblind, placebo- and amitriptyline-controlled, multicenter comparison study in outpatients with major depression. J Clin Psychiatry 1990; 51(12 suppl. B):18-27.
14. Keppel-hesselink JM, de Jongh PM. Sertraline in the prevention of depression. Br J Psychiatry. Psychiatry 1992; 160:270-1
15. Hindmarch I, Shillingford J et Shillingford C. The effects of sertraline on psychomotor performance in elderly volunteers. J Clin Psychiatry 1990; 51(12 suppl. B):34-6.
16. Cohn J, Katon W et Richelson E. Choosing the right antidepressant. Patient Care 1990; 15:88116.
17. Rickels K et Schweizer E. Clinical overview of serotonin reuptake inhibitors. J Clin Psychiatry 1990; 51(12 suppl. B):9-12.
18. Guy W, Manov G et Wilson WH. Double-blind dose determination study of a antidepressant - sertraline. Drug Dev Res 1986; 9(4):267-72.

19. Welch WM et Vivieros DM. Synthesis of 1-14C-(1S,4S)-N-methyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine L-mandelate (1-14C-sertraline mandelate). J Label Compounds Radiopharm 1987; 24(8):987-93.
20. Welch WM, Kraska AR, Sarges R et al. Nontricyclic antidepressant agents derived from cis and trans-1-amino-4-aryltetrahydralins. J Med Chem 1984; 27(11):1508-15.
21. Kennett GA, Dourish CT et Curzon G. Antidepressant-like action of 5-HT_{1A} agonists and conventional antidepressants in an animal model of depression. Eur J Pharmacol 1987; 134(3):265-74.
22. Hindmarch I et Bhatti JZ. Psychopharmacological effects of sertraline in normal healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 1988; 35(2):221-3.
23. Mattila MJ, Saarialho-Kere U et Mattila M. Acute effects of sertraline, amitriptyline, and placebo on the psychomotor performance of healthy subjects over 50 years of age. J Clin Psychiatry 1988; 49(8 suppl.):52-8.
24. Saletu B et Grunberger J. Drug profiling by computed electroencephalography and brain maps, with special consideration of sertraline and its psychometric effects. J Clin Psychiatry 1988; 49(8 suppl.):59-71.
25. Saletu B, Grunberger J et Linzmayer L. On central effects of serotonin re-uptake inhibitors: quantitative EEG and psychometric studies with sertraline and zimelidine. J Neural Transm 1986; 67(3-4):241-66.
26. Doogan DP et Caillard V. Sertraline in the prevention of depression. Br J Psychiatry. 1992; 160:217 – 22.
27. Bisslerbe JC, Wiseman R, Flament M, Goldberg M et Lane R. A Double-Blind Comparison of Sertraline and Clomipramine in Outpatients with Obsessive-Compulsive Disorder. European Psychiatry 12:82-93, 1997.

28. Greist J, Chouinard G, DuBoff E, Halaris A, Kim SW, Koran L, Liebowitz M, Lydiard RB, Rasmussen S, White K et Sikes C. Double-Blind Parallel Comparison of Three Dosages of Sertraline and Placebo in Outpatients With Obsessive-Compulsive Disorder. Archives of General Psychiatry 52:289-295, 1995.
29. Greist J, Jefferson JW, Kobak KA, Chouinard G, DuBoff E, Halaris A, Kim SW, Koran L, Liebowitz MR, Lydiard B, McElroy S, Mendels J, Rasmussen S, White K et Flicker C. A 1 Year Double-Blind Placebo-Controlled Fixed Dose Study of Sertraline in the Treatment of ObsessiveCompulsive Disorder. International Clinical Psychopharmacology 10:57-65, 1995.
30. March JS, Biederman J, Wolkow R, Safferman A, Mardekian J, Cook EH et al. Sertraline in Children and Adolescents with Obsessive-Compulsive Disorder: A Multicenter Randomized Controlled Trial. JAMA, le 25 nov. 1998;280(20):1752-6.
31. Monographie de produit de ZOLOFT. Pfizer Canada inc. Numéro de contrôle : 208736, date de révision : le 24 janvier 2018.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **MYLAN-SERTRALINE**
(chlorhydrate de sertraline)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de MYLAN-SERTRALINE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la MYLAN-SERTRALINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire attentivement ces renseignements avant de commencer votre traitement, même si vous avez déjà pris ce médicament par le passé.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit MYLAN-SERTRALINE afin de soulager les symptômes causés par l'une des affections suivantes :

- Dépression (tristesse, changement d'appétit ou de poids, difficulté à se concentrer ou à dormir, fatigue, maux de tête, douleurs et malaises inexpliqués)
- Trouble obsessionnel-compulsif
- Trouble panique (attaques de panique répétées et inattendues)

Effets de ce médicament :

MYLAN-SERTRALINE appartient à une classe de médicaments appelés « antidépresseurs », et plus particulièrement à la famille des ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine).

On pense que MYLAN-SERTRALINE agit en augmentant la concentration d'une substance présente dans le cerveau, appelée sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine)..

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Ne prenez pas MYLAN-SERTRALINE si vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses composants (en voir la liste plus loin). Si vous ressentez une réaction allergique ou un effet secondaire grave ou inhabituel, cessez de le prendre et communiquez immédiatement avec votre médecin.
- Ne prenez pas MYLAN-SERTRALINE si vous prenez ou avez pris récemment un antidépresseur du type des inhibiteurs de la monoamine oxydase (comme le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranylcypromine ou le moclobémide).
- Ne prenez pas MYLAN-SERTRALINE en même temps que du pimozide.

Ingrédient médicamenteux :

Chlorhydrate de sertraline

Ingrédients non médicamenteux :

cellulose microcristalline (Avicel PH101 et Avicel PH102), phosphate dicalcique (anhydre), glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium. L'enveloppe des capsules contient les ingrédients suivants : gélatine, dioxyde de titane, laque d'aluminium bleu brillant F.C.F., laque d'aluminium rouge allura AC, laque d'aluminium jaune de quinoléine, jaune de quinoléine. La capsule dosée à 100 mg contient également les colorants bleu brillant F.C.F., rouge allura AC et D&C rouge n° 28.

Formes posologiques :

MYLAN-SERTRALINE est offert en capsules contenant 25 mg (jaunes), 50 mg (blanches et jaunes) ou 100 mg (orange) de sertraline.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Le traitement avec ce type de médicaments est plus sûr et plus efficace lorsque l'on communique ouvertement avec son médecin et qu'on lui fait part de ce qu'on ressent.

MYLAN-SERTRALINE ne doit pas être administré à des enfants de moins de 18 ans.

Changements émotionnels ou comportementaux

Il est important de communiquer ouvertement avec votre médecin sur ce que vous ressentez. Il peut aussi être utile de discuter de vos émotions et de votre traitement avec un ami ou un proche en mesure de vous dire si votre état semble s'aggraver.

Surtout pendant les premières semaines de traitement ou lors d'une modification de la dose, certains patients qui prennent des médicaments semblables à MYLAN-SERTRALINE se sentent parfois pires au lieu de se sentir mieux. Par exemple, vous pourriez vous sentir anxieux ou penser à vous faire du mal ou à faire mal à autrui, surtout si vous avez déjà eu des pensées d'automutilation par le passé. Ces changements émotionnels peuvent se manifester chez des patients traités par des médicaments tels que MYLAN-SERTRALINE, peu importe l'affection dont ils sont atteints et le groupe d'âge auquel ils appartiennent; le risque est toutefois plus grand chez les patients de 18 à 24 ans. **Si cela se produit, consultez immédiatement votre médecin.** Ne décidez pas de votre propre chef d'interrompre la prise de MYLAN-SERTRALINE.

Si vous êtes âgé, si vous souffrez d'ostéoporose ou que vous avez d'autres facteurs de risque importants de fracture, la prise de MYLAN-SERTRALINE peut augmenter votre risque de fracture. Vous devez faire très attention de ne pas tomber, surtout si vous vous sentez étourdi ou que votre pression est basse.

Avant de prendre MYLAN-SERTRALINE, dites à votre médecin ou à votre pharmacien :

- tous vos problèmes de santé;

- si vous avez déjà eu l'un des troubles suivants :
 - o crises convulsives;
 - o maladie du foie;
 - o maladie des reins;
 - o taux de cholestérol élevé;
 - o maladie du coeur;
 - o troubles du rythme cardiaque;
 - o rythme cardiaque lent;
 - o si vous prenez des médicaments pour le coeur;
 - o épisodes maniaques;
- si dans votre famille :
 - o des personnes de moins de 50 ans ont déjà eu une crise cardiaque;
- si les taux d'électrolytes dans votre organisme sont trop élevés, trop faibles, ou si vous souffrez de troubles (tel un trouble alimentaire) pouvant perturber vos taux d'électrolytes;
- si vous avez déjà subi un accident vasculaire cérébral;
- si vous avez un trouble cardiaque (ou une prédisposition à un tel trouble) lié à l'expression d'un gène (ou d'un variant, c'est-à-dire un gène qui a subi des modifications);
- si vous avez subi une blessure à la tête;
- si vous êtes atteint de diabète;
- si vous souffrez d'un trouble de la coagulation ou si on vous a déjà dit que vous aviez un nombre insuffisant de plaquettes;
- si vous avez des problèmes de tension artérielle;
- tous les médicaments (d'ordonnance ou en vente libre) que vous prenez actuellement ou que vous avez pris récemment (au cours des 14 derniers jours), en particulier, les antidépresseurs, surtout ceux de la classe des inhibiteurs de la monoamine oxydase (sulfate de phénelzine ou de tranylcypromine, moclobémide, etc.), le pimozide (un antipsychotique), les médicaments prescrits pour le diabète ou pour éclaircir le sang (anticoagulants), le linézolide (un antibiotique), le chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène) et les médicaments qui agissent sur la sérotonine (y compris, mais sans s'y limiter, le fentanyl, la fenfluramine et le tryptophane);
- si vous êtes enceinte, si vous envisagez de l'être ou si vous allaitez votre enfant;
- si vous avez eu une fracture récemment, si vous faites de l'ostéoporose ou avez des facteurs de risque d'ostéoporose;
- en quoi consiste votre consommation habituelle d'alcool ou de drogues;
- tous les produits naturels et toutes les plantes médicinales que vous prenez (p. ex. le millepertuis);
- si vous conduisez un véhicule ou effectuez des tâches dangereuses dans le cadre de votre travail;
- si vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament, à un aliment, etc.

Effets sur les nouveau-nés

Si vous avez commencé à prendre MYLAN-SERTRALINE et que vous venez d'apprendre que vous êtes enceinte ou que

vous prévoyez le devenir, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Des rapports de post-commercialisation indiquent que certains nouveau-nés exposés à un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou à un autre antidépresseur récent, comme MYLAN-SERTRALINE, pendant leur développement foetal ont présenté des complications à la naissance nécessitant une hospitalisation prolongée, une aide respiratoire et une alimentation par sonde. Les symptômes suivants ont été signalés : problèmes d'alimentation ou difficultés respiratoires, convulsions, rigidité ou relaxation musculaire excessive, énervement et pleurs constants.

Dans la plupart des cas, un ISRS ou un autre antidépresseur récent avait été pris pendant le troisième trimestre de la grossesse. Ces symptômes résulteraient soit d'effets indésirables directs de l'antidépresseur sur le bébé soit d'un syndrome lié à l'arrêt brusque du médicament. Les symptômes disparaissent généralement avec le temps. Toutefois, si votre bébé présente l'un de ces symptômes, veuillez communiquer avec votre médecin dès que possible.

Exposition aux antidépresseurs de nouvelle génération et risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né

La prise de médicaments comme MYLAN-SERTRALINE pendant la grossesse, et surtout pendant les trois derniers mois, peut exposer le bébé à une maladie grave des poumons appelée *hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né*. Peu après la naissance (dans les 24 heures qui suivent, environ), le bébé a de la difficulté à respirer : il respire trop vite et a le teint bleuâtre. Si vous observez ces symptômes chez votre bébé, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez un ISRS ou un autre antidépresseur récent, vous devriez discuter avec votre médecin des risques et des avantages que présentent les différentes options thérapeutiques. Il est très important de NE PAS cesser la prise de ce type de médicament avant d'avoir consulté votre médecin.

Glaucome à angle fermé :

MYLAN-SERTRALINE peut causer une crise aiguë de glaucome. Un examen des yeux avant le début du traitement par MYLAN-SERTRALINE pourrait vous aider à déterminer si vous risquez de développer un glaucome à angle fermé. Obtenez une aide médicale d'urgence si :

- vous avez des douleurs aux yeux;
- votre vue change;
- vos yeux ou le pourtour de ceux-ci enflent ou deviennent rouges.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Ne prenez pas MYLAN-SERTRALINE si vous prenez ou avez pris récemment un inhibiteur de la monoamine oxydase.

Il faut éviter de prendre du millepertuis quand on prend MYLAN-SERTRALINE.

Vous devez le dire à votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments (médicaments d'ordonnance ou en vente libre, remèdes naturels ou plantes médicinales), en particulier :

- un autre antidépresseur, comme un ISRS ou certains antidépresseurs tricycliques,
- d'autres médicaments qui agissent sur la sérotonine, tels que les amphétamines, le lithium, le linézolide, le tramadol, le tryptophane ou les triptans utilisés pour traiter les migraines,
- certains médicaments pour traiter la douleur : fentanyl (utilisé en anesthésie ou pour traiter la douleur chronique), tramadol, tapentadol, mépéridine, méthadone, pentazocine,
- certains médicaments contre la toux, comme le dextrométhorphanne,
- certains médicaments pour la schizophrénie,
- certains médicaments pour la dépression bipolaire, comme le lithium,
- le métoprolol ou d'autres médicaments pour traiter l'hypertension artérielle et l'angine,
- certains médicaments susceptibles d'influencer la coagulation et d'augmenter les saignements, comme les anticoagulants oraux (p. ex. la warfarine, le dabigatran), l'aspirine et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex. l'ibuprofène),
- certains médicaments pour l'épilepsie,
- la cimétidine.
- En général, la consommation d'alcool devrait être réduite à un minimum ou carrément évitée pendant un traitement par MYLAN-SERTRALINE.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

- Il est très important que vous preniez MYLAN-SERTRALINE en suivant à la lettre les instructions de votre médecin.
- N'augmentez ni ne diminuez jamais la dose de MYLAN-SERTRALINE que vous prenez ou que prend la personne dont vous vous occupez à titre de soignant ou de tuteur, à moins que le médecin n'ait dit de le faire.
- N'arrêtez pas le traitement avant d'avoir consulté le médecin.
- Comme tout autre antidépresseur, MYLAN-SERTRALINE atténue les symptômes progressivement. Vous devez continuer à prendre MYLAN-SERTRALINE même si vous n'avez pas l'impression que votre état s'améliore, car il faut parfois plusieurs semaines avant que le médicament agisse. L'amélioration peut être graduelle.

- Prenez MYLAN-SERTRALINE avec de la nourriture, le matin ou le soir. Vous ne devez ni ouvrir, ni croquer, ni mâcher les capsules.

RAPPEL : Ce médicament n'a été prescrit que pour vous. Ne le donnez à personne d'autre. Pour tout renseignement complémentaire, veuillez vous adresser à votre médecin ou pharmacien.

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une capsule, n'essayez pas de compenser en en prenant deux plus tard. Prenez tout simplement la dose suivante à l'heure prévue.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, MYLAN-SERTRALINE peut causer des effets secondaires. Il est possible que vous n'en ressentiez aucun. Les effets secondaires sont mineurs et passagers dans la plupart des cas, mais dans certains cas, ils peuvent être graves. Certains effets peuvent dépendre de la dose. Consultez votre médecin si vous ressentez ces symptômes ou d'autres effets secondaires, car il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose.

Si une réaction allergique se manifeste (p. ex. rougeur de la peau, urticaire, démangeaisons, enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflement, éruptions cutanées, ampoules cutanées, lésions ou douleur dans la bouche ou les yeux) ou tout autre effet secondaire grave ou inhabituel, cessez de prendre ce médicament et consultez immédiatement votre médecin.

Voici certains des effets secondaires de MYLAN-SERTRALINE :

- maux de tête
- nausées
- sécheresse de la bouche
- diarrhée
- perte d'appétit
- somnolence
- étourdissements
- insomnie
- problèmes sexuels, y compris la diminution de la libido, l'impuissance et le retard d'éjaculation
- nervosité
- tremblements

Les personnes traitées par MYLAN-SERTRALINE peuvent généralement poursuivre leurs activités habituelles sans perturbation. Cependant, si elles éprouvent de la somnolence,

elles doivent éviter de conduire ou de faire fonctionner une machine.

On a recensé des cas de déséquilibre du taux de sucre dans le sang, par exemple un taux plus élevé ou plus bas que la normale, chez des patients qui étaient atteints ou non de diabète et qui recevaient un ISRS, y compris MYLAN-SERTRALINE. Les symptômes d'un taux de sucre trop bas dans le sang comprennent : faiblesse, faim, anxiété, transpiration, engourdissement ou picotement dans les extrémités. Il s'agit de premiers signes d'alarme qu'il ne faut pas ignorer. Si vous présentez l'un de ces symptômes, veuillez communiquer avec votre médecin.

MYLAN-SERTRALINE peut faire augmenter les taux de cholestérol de certains patients. Votre médecin pourrait demander des analyses de sang pour le cholestérol durant le traitement par MYLAN-SERTRALINE.

Symptômes liés à l'arrêt du traitement

Vous devriez communiquer avec votre médecin avant d'arrêter de prendre vos capsules MYLAN-SERTRALINE, ou d'en réduire la posologie. Divers symptômes (par exemple, étourdissements, rêves inhabituels, sensation de chocs électriques, agitation, anxiété, difficulté à se concentrer, maux de tête, tremblements, nausées, vomissements, transpiration ou autres symptômes) peuvent survenir à l'arrêt du traitement ou après une diminution de la dose. Ces symptômes peuvent aussi se produire si vous oubliez de prendre une dose. Ils disparaissent généralement sans traitement. Avisez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un de ces symptômes ou tout autre symptôme. Celui-ci pourra ajuster la posologie afin de les soulager.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.

| Effet/Symptôme | Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence |
|----------------|--|-------------------|---|
| | Seulement dans les cas graves | Dans tous les cas | |
| Peu fréquent | Acathisie : se sentir nerveux ou incapable de rester tranquille | ✓ | |
| | Réactions allergiques : éruptions cutanées, urticaire, démangeaisons, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer | | ✓ |
| | Bleus : ou saignement inhabituel au niveau de la peau ou ailleurs | ✓ | |
| | Trouble du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausée, vomissement, perte d'appétit | ✓ | |
| | Faible taux de sucre dans le sang : étourdissements, manque d'énergie, somnolence | ✓ | |
| | Faible taux de sodium dans le sang : fatigue, faiblesse, confusion plus douleur, raideur ou mauvaise coordination des muscles | ✓ | |

| | | | | |
|-----------------------------------|---|--|---|---|
| | Manie/hypomanie : humeur euphorique ou irritable, réduction du besoin de dormir, fuite des idées | | ✓ | |
| | Mouvements incontrôlables : du corps ou du visage | | ✓ | |
| | Troubles du rythme cardiaque [étourdissements, accélération du rythme cardiaque, évanouissements ou crises convulsives] | | | ✓ |
| Rare | Saignement gastro-intestinal : sang dans les vomissements ou les selles | | ✓ | |
| | Glaucome : enflure ou rougeur des yeux ou du pourtour des yeux, douleur oculaire et changements visuels | | | ✓ |
| | Crises convulsives : perte de connaissance accompagnée de tremblements incontrôlables | | | ✓ |
| Inconnu | Faible taux de plaquettes : bleus ou saignement inhabituel au niveau de la peau ou ailleurs | | ✓ | |
| Voir Mise en garde et Précautions | Syndrome sérotoninergique : la plupart ou la totalité des symptômes suivants : confusion, nervosité, transpiration, tremblements, frissons, secousses musculaires soudaines, hallucinations, battements de coeur rapides | | ✓ | |
| | Changements émotionnels et comportementaux : colère, anxiété, pensées suicidaires ou violentes | | ✓ | |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires inattendus pendant votre traitement par MYLAN-SERTRALINE.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conservez à la température ambiante (15 à 30 °C), au sec.
- Tenez le contenant bien fermé.

- Gardez tout médicament hors de la portée et de la vue des enfants.
- Si votre médecin vous conseille de cesser de prendre MYLAN-SERTRALINE, veuillez retourner les capsules inutilisées à votre pharmacien.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez signaler tout effet secondaire suspecté associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada par:

Visiter la page Web sur les rapports des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reportdeclaration/index-fra.php>) pour obtenir des informations sur la façon de signaler en ligne, par courrier ou par fax; ou en Appelant sans frais au 1-866-234-2345

REMARQUE: Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca. On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-844-596-9526

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : le 29 août 2018



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-844-596-9526
www.mylan.ca