

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrBio-SERTRALINE

(capsules de chlorhydrate de sertraline)

Capsules à 25, à 50 et à 100 mg pour la voie orale

Antidépresseur – antipanique – antiobsessionnel

Biomed Pharma
1B-9450 Boulevard Langelier
Montreal, Quebec
H1P3H8, Canada

Date d'approbation initiale :
15 septembre 2015

Date de révision :
14 juin 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 275644

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 Mises en garde et précautions	06/2023
7.1.1 Femmes enceintes	06/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration.....	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	16
7.1.1 Femmes enceintes	16
7.1.2 Femmes qui allaitent	17
7.1.3 Enfants.....	17
7.1.4 Personnes âgées	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES	17
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	17
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants	24
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	24
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.....	25

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	26
9.1	Interactions médicamenteuses graves	26
9.4	Interactions médicament-médicament	26
9.5	Interactions médicament-aliment	31
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	31
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	31
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	31
10.1	Mode d'action	31
10.3	Pharmacocinétique.....	31
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	32
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	32
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	33
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	33
14	ÉTUDES CLINIQUES	33
14.1	Essais cliniques selon l'indication	33
14.3	Études de biodisponibilité comparative	34
15	MICROBIOLOGIE	35
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	35
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	46
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	47

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Bio-SERTRALINE (capsules de chlorhydrate de sertraline) est indiqué dans les cas suivants :

Adultes

- **Dépression**

Bio-SERTRALINE (chlorhydrate de sertraline) est indiqué pour soulager les symptômes de la dépression. Cependant, l'effet antidépresseur du chlorhydrate de 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 au chlorhydrate de 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**

Bio-SERTRALINE (chlorhydrate de 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 professionnels de la santé qui décident de prescrire Bio-SERTRALINE pour une période prolongée devraient réévaluer l'efficacité du traitement à intervalles réguliers.

- **Trouble obsessionnel-compulsif**

Bio-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 irrépessibles, 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 professionnels de la santé qui décident de prescrire Bio-SERTRALINE pour une période prolongée devraient réévaluer l'efficacité du traitement à intervalles réguliers.

1.1 Enfants

Enfants (moins de 18 ans) : Bio-SERTRALINE n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : LIEN POTENTIEL AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, COMPRENANT DES COMPORTEMENTS D'AUTODESTRUCTION; 8 EFFETS INDÉSIRABLES; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Bio-SERTRALINE (chlorhydrate de sertraline) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- **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, le moclobémide, un IMAO réversible ou IRMAO (inhibiteur réversible de la monoamine oxydase), 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 Bio-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 Bio-SERTRALINE et vice versa.
- **Avec le pimozide**

L'emploi concomitant de Bio-SERTRALINE et du pimozide est contre-indiqué parce qu'on a constaté que le chlorhydrate de sertraline augmentait la concentration plasmatique de pimozide. Or, une élévation de la concentration de pimozide dans le sang peut provoquer un allongement de l'intervalle QT et des arythmies sévères, y compris des torsades de pointes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Bio-SERTRALINE n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir [1.1 Enfants](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : LIEN POTENTIEL AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, COMPRENANT DES COMPORTEMENTS D'AUTODESTRUCTION](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

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 Bio-SERTRALINE 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 et la dose administrée (entre 50 et 200 mg/j) n'a pas été clairement établie.

Augmentation de la dose

Lorsque prescrit pour le traitement de la dépression, du TOC ou du trouble panique, on peut songer à 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.

Bio-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.

Populations particulières

- **Dysfonctionnement hépatique** : À l'instar de nombreux autres médicaments, Bio-SERTRALINE doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Les effets du chlorhydrate de sertraline n'ont pas été étudiés dans les cas de dysfonction hépatique modérée ou sévère.
- **Enfants (< 18 ans)** : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population ([voir 1 INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : LIEN POTENTIEL AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, COMPRENANT DES COMPORTEMENTS D'AUTODESTRUCTION](#)).
- **Traitement de la femme enceinte pendant le troisième trimestre 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 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 7.1.1 Femmes enceintes](#)). Lorsque Bio-SERTRALINE est prescrit à une femme pendant le troisième trimestre de la grossesse, le professionnel de la santé doit évaluer soigneusement les risques potentiels et les bienfaits du traitement; il pourrait également envisager de réduire graduellement la dose de Bio-SERTRALINE durant le troisième trimestre.

Pour substituer Bio-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 Bio-SERTRALINE. De même, on doit attendre au moins 14 jours après l'arrêt d'un traitement par Bio-SERTRALINE avant d'amorcer un traitement par un IMAO ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Arrêt du traitement par Bio-SERTRALINE

Des symptômes associés à l'arrêt du traitement ou à une réduction de la dose de chlorhydrate de sertraline 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

4.3 Administration

On recommande de prendre Bio-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.

5 SURDOSAGE

Sur 2 288 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) : alopécie, 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 Bio-SERTRALINE.

À cause du fort volume de distribution de Bio-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.

En cas de surdosage, le professionnel de la santé doit envisager la possibilité que plusieurs médicaments soient en cause et communiquer avec un centre antipoison pour se renseigner sur le traitement approprié.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules dosées à 25 mg, à 50 mg et à 100 mg	Amidon de maïs, lactose anhydre, stéarate de magnésium Gélatine dure (enveloppe des capsules)

Présentation

Les capsules sont présentées comme suit :

Concentration (par capsule)		Couleurs (Corps et capuchon)
25 mg		jaune / jaune, avec l'impression 'ST 25' en encre noire sur le corps
50 mg		blanc / jaune, avec l'impression 'ST 50' en encre noire sur le corps
100 mg		orange / orange, avec l'impression 'ST 100' en encre noire sur le corps

Les capsules se composent de gélatine, de bioxyde de titane et de jaune n° 10 (D.C.). Les capsules de 25 et de 50 mg renferment également du jaune n° 6 (F.D.C.); les capsules de 100 mg, du rouge n° 40 (F.D.C.).

Le médicament est présenté dans des flacons blancs en polyéthylène à haute densité qui renferment 100 capsules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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 sévères de type agitation au cours desquels les sujets, enfants ou adultes, se sont infligé 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 Bio-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 Bio-SERTRALINE NE doivent PAS l'interrompre brusquement, en raison du risque de symptômes de sevrage. On recommande donc, lorsque le professionnel de la santé 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.

Lorsque le traitement 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 8 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 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Inhibiteurs de la monoamine oxydase

[Voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Administration aux patients souffrant d'une affection concomitante

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

Cancérogénèse et mutagenèse

À l'issue des études de cancérogénèse 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.

Appareil 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 1 006 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 (\pm 15-20 mmHg) de la tension artérielle était similaire entre les patients traités par le 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 8 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* [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [5 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 risque et de toute autre considération pertinente concernant l'utilisation du médicament.

Dépendance et tolérance

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 professionnels de la santé 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 Bio-SERTRALINE (p. ex. : apparition d'une tolérance, augmentation de la dose ou quête du médicament).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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.

Système endocrinien et métabolisme

Diabète ou déséquilibre glycémique

Des nouveaux cas de diabète ont été signalés chez des patients prenant un ISRS, y compris le 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.

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 sévères ou aigus, 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.

Système sanguin et lymphatique

Saignements anormaux

La prise d'un ISRS ou d'un IRSN, y compris Bio-SERTRALINE, peut augmenter le risque d'hémorragie en entravant l'agrégation plaquettaire. La prise concomitante d'acide acétylsalicylique (AAS), 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. Les ISRS et les IRSN, y compris Bio-SERTRALINE, peuvent accroître le risque d'hémorragie post-partum (*voir* [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents de trouble hémorragique ou une affection les prédisposant aux hémorragies (p. ex., thrombopénie). Il faut mettre les patients en garde contre le risque d'hémorragie lié à la prise concomitante de Bio-SERTRALINE et d'AINS, d'AAS ou

d'autres médicaments ayant un effet sur la coagulation ([voir 9.2 Interactions médicament-médicament, Avec les médicaments ayant un effet sur la fonction plaquettaire](#)).

Fonction plaquettaire

On a rapporté de rares cas d'altération de la fonction plaquettaire et/ou 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 Bio-SERTRALINE, on n'a pu établir avec certitude s'il existait un lien de cause à effet entre ces anomalies et la prise de Bio-SERTRALINE ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Saignements anormaux](#)).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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 du chlorhydrate de sertraline et une augmentation de l'ASC comparativement aux sujets sains. Les effets du chlorhydrate de sertraline n'ont pas été étudiés dans les cas de dysfonctionnement hépatique modéré ou sévère.

Par conséquent, on doit faire preuve de prudence quand on administre Bio-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 10.2 Pharmacocinétique, Populations particulières et état pathologiques, Insuffisance hépatique et insuffisance rénale et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Appareil locomoteur

Risque de fracture

Il faut informer les personnes âgées et les patients présentant des risques importants de fracture – notamment ceux qui sont atteints d'ostéoporose – 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 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 Bio-SERTRALINE. 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 Bio-SERTRALINE, ait un effet sur la densité osseuse.

Système nerveux

Intoxication à la sérotonine/syndrome malin des neuroleptiques

Des cas d'intoxication à la sérotonine (*syndrome sérotoninergique*), affection potentiellement mortelle, ont été signalés pendant la prise d'ISRS/d'IRSN, y compris le chlorhydrate de sertraline.

L'intoxication à la sérotonine se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation du

système nerveux autonome (p. ex., tachycardie et bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex., anxiété, agitation et hypomanie). D'après les critères de Hunter, un diagnostic d'intoxication à la sérotonine est probable lorsque l'on observe, pendant la prise d'au moins un agent sérotoninergique, l'un des symptômes suivants :

- clonus spontané;
- clonus inductible ou clonus oculaire accompagné d'agitation et de diaphorèse;
- tremblements et hyperréflexie;
- hypertonie et température corporelle > 38 °C, accompagnées d'un clonus oculaire ou d'un clonus inductible.

De rares cas du syndrome malin des neuroleptiques ont également été signalés avec le chlorhydrate de sertraline, surtout lors de l'emploi concomitant de neuroleptiques/d'antipsychotiques. Ce syndrome se manifeste souvent par des symptômes identiques à ceux d'une intoxication à la sérotonine – dont hyperthermie, hypertonie, altération de l'état mental et instabilité du système nerveux autonome – mais aussi par une rigidité musculaire dite « en tuyau de plomb » et une hyporéflexie.

L'emploi concomitant de Bio-SERTRALINE et d'un inhibiteur de la monoamine oxydase, y compris le linézolide et le chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène), ou de précurseurs de la sérotonine (L-tryptophane et oxitriptan) est contre-indiqué ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Bio-SERTRALINE doit être administré avec prudence chez les patients qui prennent d'autres médicaments sérotoninergiques, y compris amphétamines, triptans, opioïdes (p. ex., fentanyl, tramadol), fenfluramine, lithium, millepertuis, la plupart des antidépresseurs tricycliques, certains autres antidépresseurs et des antipsychotiques/neuroleptiques. Si l'emploi de Bio-SERTRALINE avec d'autres médicaments sérotoninergiques et/ou des antipsychotiques/des neuroleptiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'assurer une surveillance étroite du patient, surtout au début du traitement et lors de tout ajustement de dose ([voir 9.2 Interactions médicament-médicament](#)). L'intoxication à la sérotonine et le syndrome malin des neuroleptiques peuvent menacer le pronostic vital. Si l'on soupçonne la présence de l'une ou l'autre de ces affections, il faut songer à cesser le traitement par Bio-SERTRALINE.

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 produit. Par ailleurs, on n'a signalé aucune crise épileptique parmi les quelque 3 000 patients traités par le 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 1 800 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 d'épilepsie, un traitement par Bio-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 du chlorhydrate de sertraline doivent être suivis de près. Par ailleurs, l'administration de Bio-SERTRALINE devrait être immédiatement interrompue chez tout patient présentant des convulsions.

Fonction visuelle

Glaucome à angle fermé

Comme les autres antidépresseurs, Bio-SERTRALINE peut causer une mydriase pouvant entraîner l'apparition d'un glaucome à angle fermé chez les patients dont les angles oculaires sont étroits sur le plan anatomique. Les professionnels de la santé doivent recommander aux patients d'obtenir une aide médicale d'urgence en présence de douleur oculaire, de modifications de la vision d'enflure ou de rougeur touchant l'intérieur ou le contour de l'œil.

Fonctions mentale et psychique

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 Bio-SERTRALINE qui soit compatible avec une démarche thérapeutique adéquate ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : 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.

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 le 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.

Électroconvulsivothérapie

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

Fonction rénale

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 sévère (clairance de la créatinine de 10 à 29 mL/min) ayant reçu des doses multiples de sertraline, les paramètres pharmacocinétiques (ASC_{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.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

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.

- **Fonction sexuelle**

Troubles sexuels

Les ISRS peuvent occasionner des symptômes de troubles sexuels (*voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)*). Des symptômes de troubles sexuels prolongés ayant persisté malgré l'arrêt des ISRS ont été signalés.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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 professionnel de la santé, les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques auxquels le fœtus pourrait être exposé.

Des études observationnelles ont montré de façon probante que le risque d'hémorragie post-partum était plus élevé (moins de 2 fois plus) après l'exposition à un ISRS, y compris la sertraline, en particulier durant le mois précédant l'accouchement (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Saignements anormaux](#)*).

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 1000 et elle s'associe à une morbidité et une mortalité fœtales 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibiteurs de la monoamine oxydase](#)).

Lorsque Bio-SERTRALINE est prescrit à une femme pendant le troisième trimestre de la grossesse, le professionnel de la santé doit évaluer soigneusement les risques potentiels et les bienfaits du traitement ([voir 4 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.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si le chlorhydrate de sertraline est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Comme beaucoup de médicaments le sont, des précautions s'imposent.

7.1.3 Enfants

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

On ne dispose que de données limitées sur l'innocuité à long terme chez les enfants et les adolescents, notamment en ce qui a trait à la croissance, à la maturation sexuelle et au développement cognitivo-comportemental ([voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité à long terme et cancérogenèse – Étude chez le jeune rat](#)).

7.1.4 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.

Les ISRS et les IRSN, y compris le chlorhydrate de sertraline, ont été associés à des cas d'hyponatémie d'importance clinique chez des patients âgés, qui risquent peut-être davantage de présenter cet effet indésirable ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hyponatémie](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Dépression

Au cours des essais cliniques menés durant la phase de mise au point, on a évalué l'effet du chlorhydrate de sertraline chez 1 902 personnes souffrant de dépression. Les effets indésirables le plus souvent associés à l'administration de chlorhydrate de sertraline ont été les suivants : maux 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) (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*); 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 2 710 sujets traités par le 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 > 1 % chez les patients adultes atteints de dépression, traités par le 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 de 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	1,6
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique		
Céphalées	20,3	19
Étourdissements	11,7	6,7
Tremblements	10,7	2,7
Paresthésies	2	1,8
Hypoesthésie	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	2,8
Vomissements	3,8	1,8

EFFETS INDÉSIRABLES	Pourcentage de cas signalés	
	Chlorhydrate de sertraline (n = 861)	PLACEBO (n = 853)
Flatulence	3,3	2,5
Anorexie	2,8	1,6
Douleurs abdominales	2,4	2,2
Augmentation 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
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	0,5
Troubles de l'appareil respiratoire		
Rhinite	2	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	1,2
Troubles de la miction	1,4	0,5

* Effets signalés par au moins 1% des patients traités par le 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 le chlorhydrate de sertraline s'est chiffré respectivement à 4,8%, 4,8% et 8,9%. Soulignons que certains patients traités par le 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 le 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 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 le 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 le 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 le 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*

EFFETS INDÉSIRABLES	Pourcentage de cas signalés			
	TROUBLE PANIQUE		TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF	
	Chlorhydrate de sertraline (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

EFFETS INDÉSIRABLES	Pourcentage de cas signalés			
	TROUBLE PANIQUE		TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF	
	Chlorhydrate de sertraline (n = 430)	Placebo (n = 275)	Chlorhydrate de sertraline (n = 533)	Placebo (n = 373)
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique				
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
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	-	-
	-	-	4	2

EFFETS INDÉSIRABLES	Pourcentage de cas signalés			
	TROUBLE PANIQUE		TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF	
	Chlorhydrate de sertraline (n = 430)	Placebo (n = 275)	Chlorhydrate de sertraline (n = 533)	Placebo (n = 373)
Vision anormale	-	-	3	1
Dysgueusie				
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 le 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.

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 2 710 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 2 ou à la rubrique [7 MISES EN GARDE ET 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 le 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; *rare* : pâleur.

Troubles cardiovasculaires – *peu fréquents* : étourdissements orthostatiques, hypertension, hypotension, hypotension orthostatique, œdème, œdème déclive, œdème périorbitaire, œdème périphérique, ischémie périphérique, syncope, tachycardie; *rare* : 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, démarche anormale, hyperesthésie, hypercinésie, hypocinésie, migraine, nystagmus et vertige; *rare* : 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; *rare* : 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 – *rare* : exophtalmie et gynécomastie.

Troubles de l'appareil digestif – *peu fréquents* : dysphagie et éructations; *rare* : 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; *rare* : augmentation du volume de l'abdomen, haleine fétide, otite moyenne et aphte buccal.

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

Troubles métaboliques et nutritionnels – *rare* : déshydratation, hypercholestérolémie et hypoglycémie.

Troubles de l'appareil locomoteur – *peu fréquents* : arthralgie, arthrose, dystonie, crampes et faiblesses musculaires; *rare* : 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; *rare* : hystérie, somnambulisme et réactions de sevrage.

Troubles de l'appareil reproducteur – *peu fréquents* : dysménorrhée², saignements intermenstruels²; *rare* : aménorrhée², balanoposthite¹, hypertrophie des seins², douleurs mammaires², leucorrhée², ménorragie² et vaginite atrophique².

1. Taux relevé chez 1 005 hommes

2. Taux relevés chez 1 705 femmes

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

Troubles des organes sensoriels – *peu fréquents* : troubles de l'accommodation, conjonctivite, diplopie, otalgie, douleur oculaire et xérophtalmie; *rare* : 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; *rare* : 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 le 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.

Chez des patients prenant de la sertraline, la recherche de benzodiazépines dans l'urine par immunodosage a parfois donné des résultats faussement positifs. Ce phénomène s'explique par le manque de spécificité de cette méthode. L'obtention de résultats faussement positifs peut persister plusieurs jours après l'arrêt du traitement par la sertraline. D'autres méthodes telles que la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse permettent cependant de 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 triglycémie (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.

8.1.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, LIEN POTENTIEL AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, COMPRENANT DES COMPORTEMENTS D'AUTODESTRUCTION](#)).

8.2 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

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

8.3 Effets indésirables observés après la commercialisation

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 chlorhydrate de sertraline, ont été rapportés après sa mise sur le marché :

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 sérum

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, rhabdomyolyse

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 : angioœdème, réactions cutanées sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique, photosensibilité et autres affections cutanées sévères

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 le 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 le 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 le 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- **Inhibiteurs de la monoamine oxydase** : voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)
- **Pimozide** : voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)

9.2 Interactions médicament-médicament

Avec d'autres médicaments agissant sur le SNC

Le chlorhydrate de sertraline (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 Bio-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 > 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 Bio-SERTRALINE et de pimozide est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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 professionnel de la santé 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 dextrométhorphan et les opioïdes (y compris le tramadol, le fentanyl et ses analogues, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine), la fenfluramine et le tryptophane – en concomitance avec Bio-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 médicinaux 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, procaïnamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone);
- antiarythmiques de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone);
- antipsychotiques (chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (p. ex., citalopram, fluoxétine, venlafaxine), antidépresseurs tricycliques/tétracycliques (p. ex., 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 désacétylase (vorinostat);
- agonistes des récepteurs bêta-2-adrénergiques (salmétérol, formotérol).

Avec les médicaments agissant sur les électrolytes

Le traitement par Bio-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 le chlorhydrate de sertraline ne sont pas complètes ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Avec un médicament métabolisé par le cytochrome P450

Avec un médicament métabolisé par l'isozyme 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'isozyme 3A4 du cytochrome P450 à l'état d'équilibre, soit de la terfénaire 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'isozyme 3A4 du cytochrome P450.

Avec un médicament métabolisé par l'isozyme P450 2D6

De nombreux antidépresseurs, par ex., les ISRS, y compris la sertraline et la plupart des antidépresseurs tricycliques, inhibent l'isozyme 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 de Bio-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 le 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 Bio-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 chlorhydrate de 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 Bio-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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Diabète ou 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 de 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 le 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'AAS 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 Bio-SERTRALINE est amorcé ou cessé, il faut suivre de près les patients sous warfarine ([voir 7 MISES EN GARDE ET 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 Bio-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'ASCO-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 7 MISES EN GARDE ET 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 Bio-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.

9.3 Interactions médicament-aliment

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

9.4 Interactions médicament-plante médicinale

Avec le millepertuis

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

9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 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 β), cholinergiques, dopaminergiques, histaminergiques, sérotoninergiques (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} 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.

10.2 Pharmacocinétique

Absorption

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 mcg/mL et que l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC) est de 2,8 mg•h/L. Il semble que les aliments entraînent une hausse de la biodisponibilité d'environ 40 %; on recommande donc d'administrer Bio-SERTRALINE aux repas. Pour la déméthylsertraline, la C_{max} est de 0,14 mcg/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.

Distribution

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* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Métabolisme

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.

Élimination

L'excrétion biliaire des métabolites est importante.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées

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.

Sexe

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

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de la sertraline chez des patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique important n'a pas été établie (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de la sertraline chez des patients atteints d'un dysfonctionnement rénal important n'a pas été établie (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Les capsules Bio-SERTRALINE sont conditionnées dans des flacons blancs en polyéthylène à haute densité. On doit les conserver à la température ambiante, entre 15 et 30 °C, à l'abri de l'humidité.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de directives particulières de manipulation pour ce produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

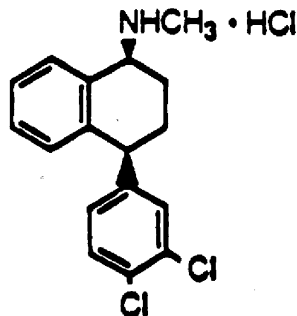
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate de sertraline

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₇H₁₇NCl₂HCl, 342,7 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de sertraline est une poudre cristalline, blanche ou blanchâtre, qui est légèrement soluble dans l'eau et l'alcool isopropylique, très légèrement soluble dans l'acide chlorhydrique aqueux 0,1 N, presque insoluble dans l'hydroxyde de sodium aqueux 0,1 N, modérément soluble dans l'éthanol et soluble dans le chloroforme.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques selon l'indication

Trouble panique

Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur le 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.

Résultats des études sur le 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 chlorhydrate de sertraline et de 2,5 chez le groupe témoin.

Lors de l'évaluation finale, 69 % des patients du groupe chlorhydrate de 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 (min.-max. : 25-200 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

Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur le 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.

Résultats des études sur le 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.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de type croisé avec permutation, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, a été menée en double insu auprès de 28 volontaires adultes, de sexe masculin, en santé et à jeun pour comparer la biodisponibilité des capsules Bio-SERTRALINE à 100 mg (Biomed Pharma) à ceux des capsules ZOLOFT® à 100 mg (Pfizer Canada Inc.). Un résumé des données de biodisponibilité comparative provenant des 27 volontaires participant à l'analyse statistique est présenté dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉSUMANT DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Sertraline (1 x 100 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng*h/mL)	746,92 776,05 (28,25 %)	817,2 851,59 (27,79 %)	91,5	85,6-97,8
C _{max} (ng/mL)	25,05 25,84 (25,37 %)	27,27 28,19 (26,15 %)	92	85,7-98,7
T _{max} [§] (h)	5,5 (5-10)	6 (2-7,5)		

* Bio-SERTRALINE (chlorhydrate de sertraline), capsules à 100 mg (Biomed Pharma)

† Zoloft® (chlorhydrate de sertraline), capsules à 100 mg (Pfizer Canada Inc.)

§ Exprimée uniquement en tant que valeur médiane (fourchette).

Remarque : En raison de la longue demi-vie d'élimination de la sertraline, la constante de vitesse d'élimination, K_{el}, le T_{1/2} et l'ASCI n'ont pu être estimés avec précision dans cette étude.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

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)	
		Voie orale	Voie IP	Voie orale	Voie IP
Souris	M	548 (495-612)	73 (66-79)	2¼	1
	F	419 (371-465)		1¾	
Rats	M	1591 (1348-1847)	79 (70-90)	24	24
	F	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 cancérogène

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} 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 concentrations plasmatiques du médicament et du métabolite déméthylé				
		10			Concentration plasmatique (en ng/mL)				
		40			Médicament		Métabolite		
		80			Dose (mg/kg/jour)	mâle	femelle	mâle	femelle
					10	22	17	40	23
	40	52	16	181	<10				
	80	142	63	307	169				
On a observé un certain degré d'alopecie chez 3 animaux ayant reçu une dose moyenne et 1 animal, une forte dose. On a observé une dégénérescence graisseuse 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 jours	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									

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS																																																															
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 concentrations plasmatiques avec les doses de 10 et 40 mg/kg Concentration plasm. (mcg/mL) 2 h après la dose les 1 ^{er} , 5 ^e et 30 ^e jours																																																															
					<table border="1"> <thead> <tr> <th>Dose (mg/kg/j)</th> <th>Sexe</th> <th></th> <th>1^{er} j.</th> <th>5^e j.</th> <th>30^e j.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">80</td> <td rowspan="2">M</td> <td>Moy.</td> <td>0,63</td> <td>0,31</td> <td>0,46</td> </tr> <tr> <td>± é.t.</td> <td>0,19</td> <td>0,05</td> <td>0,2</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">F</td> <td>Moy.</td> <td>0,75</td> <td>0,37</td> <td>0,84</td> </tr> <tr> <td>± é.t.</td> <td>0,19</td> <td>0,1</td> <td>0,48</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">40</td> <td rowspan="2">M</td> <td>Moy.</td> <td>0,7</td> <td>0,2</td> <td>0,32</td> </tr> <tr> <td>± é.t.</td> <td>0,11</td> <td>0,06</td> <td>0,18</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">F</td> <td>Moy.</td> <td>0,42</td> <td>0,33</td> <td>0,92</td> </tr> <tr> <td>± é.t.</td> <td>0,14</td> <td>0,05</td> <td>0,28</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">10</td> <td rowspan="2">M</td> <td>Moy.</td> <td>0,25</td> <td>0,1</td> <td>0,1</td> </tr> <tr> <td>± é.t.</td> <td>0,1</td> <td>0,03</td> <td>0,03</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">F</td> <td>Moy.</td> <td>0,19</td> <td>0,14</td> <td>0,27</td> </tr> <tr> <td>± é.t.</td> <td>0,06</td> <td>0,03</td> <td>0,08</td> </tr> </tbody> </table> <p>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.</p>	Dose (mg/kg/j)	Sexe		1 ^{er} j.	5 ^e j.	30 ^e j.	80	M	Moy.	0,63	0,31	0,46	± é.t.	0,19	0,05	0,2	F	Moy.	0,75	0,37	0,84	± é.t.	0,19	0,1	0,48	40	M	Moy.	0,7	0,2	0,32	± é.t.	0,11	0,06	0,18	F	Moy.	0,42	0,33	0,92	± é.t.	0,14	0,05	0,28	10	M	Moy.	0,25	0,1	0,1	± é.t.	0,1	0,03	0,03	F	Moy.	0,19	0,14	0,27	± é.t.	0,06	0,03	0,08
Dose (mg/kg/j)	Sexe		1 ^{er} j.	5 ^e j.	30 ^e j.																																																															
80	M	Moy.	0,63	0,31	0,46																																																															
		± é.t.	0,19	0,05	0,2																																																															
	F	Moy.	0,75	0,37	0,84																																																															
		± é.t.	0,19	0,1	0,48																																																															
40	M	Moy.	0,7	0,2	0,32																																																															
		± é.t.	0,11	0,06	0,18																																																															
	F	Moy.	0,42	0,33	0,92																																																															
		± é.t.	0,14	0,05	0,28																																																															
10	M	Moy.	0,25	0,1	0,1																																																															
		± é.t.	0,1	0,03	0,03																																																															
	F	Moy.	0,19	0,14	0,27																																																															
		± é.t.	0,06	0,03	0,08																																																															
Étude chez le rat (médicament administré dans les aliments) durant 2 ans																																																																				
Rats Long Evans	alimentaire	0 10 20 40	65/sexe	24 mois	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. 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																																																															

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>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 cancérogène.</p>
Étude toxicologique spéciale chez le rat (médicament administré par voie i.v.)					
Rats Sprague Dawley	i.v.	0 0,125 0,250 0,500	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>
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 récupération sans médicament jusqu'au 196 ^e jour suivant la naissance	<p>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,</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					ni sur les paramètres liés à la reproduction chez les femelles (cycle œstral, 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	2 mâles	7 jours	À fortes doses, on a rapporté une anorexie légère, un amaigrissement et une faiblesse des pattes arrière. Les concentrations plasmatiques du médicament indiquent une bonne absorption par voie orale.			
		15						
		45						
		Concentration plasmatique du médicament 3 h après la prise les 1 ^{er} et 7 ^e jours						
						Concentration plasmatique (mcg/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	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.
		40			
		80			
		160			
Chez les mâles traités à raison de 80 mg, on a observé une déplétion des petits lymphocytes dans la rate; chez ceux					

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					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	<p>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'explique 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.</p> <p>On a observé une légère hausse du taux de l'ALAT chez les animaux traités à fortes doses, sans altérations histopathologiques.</p>
Étude toxicologique spéciale chez le rat (médicament administré par voie orale)					
Beagle	orale (capsules)	0 10 30 90	4/sexe	6 mois	<p>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.</p> <p>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.</p>
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</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS																																																													
					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 style="text-align: center;">C_{max} du médicament et ASC du métabolite entre 0 et 24 heures</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: left;">(mg/kg)</th> <th colspan="3" style="text-align: center;">C_{max} CP-51,974 (mcg/mL)</th> <th colspan="3" style="text-align: center;">ASC CP-62,508 (mg•h/L)</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>1^{er} jour</th> <th>99^e jour</th> <th>274^e jour</th> <th>1^{er} jour</th> <th>99^e jour</th> <th>274^e jour</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">10</td> <td>Moy.</td> <td>0,344</td> <td>0,218</td> <td>0,262</td> <td>3,4</td> <td>2,6</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>é.-t.</td> <td>0,165</td> <td>0,142</td> <td>0,19</td> <td>1,7</td> <td>0,8</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">30</td> <td>Moy.</td> <td>0,723</td> <td>0,643</td> <td>1,26</td> <td>4,9</td> <td>8,8</td> <td>11,6</td> </tr> <tr> <td>é.-t.</td> <td>0,454</td> <td>0,299</td> <td>0,9</td> <td>2,3</td> <td>4,4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">90</td> <td>Moy.</td> <td>1,33</td> <td>1,06</td> <td>2,16</td> <td>11,8</td> <td>12,2</td> <td>39,9</td> </tr> <tr> <td>é.-t.</td> <td>0,81</td> <td>0,61</td> <td>1,24</td> <td>6,2</td> <td>5</td> <td>25,1</td> </tr> </tbody> </table>	(mg/kg)		C_{max} CP-51,974 (mcg/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	é.-t.	0,165	0,142	0,19	1,7	0,8	1	30	Moy.	0,723	0,643	1,26	4,9	8,8	11,6	é.-t.	0,454	0,299	0,9	2,3	4,4	5	90	Moy.	1,33	1,06	2,16	11,8	12,2	39,9	é.-t.	0,81	0,61	1,24	6,2	5	25,1
(mg/kg)		C_{max} CP-51,974 (mcg/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																																																											
	é.-t.	0,165	0,142	0,19	1,7	0,8	1																																																											
30	Moy.	0,723	0,643	1,26	4,9	8,8	11,6																																																											
	é.-t.	0,454	0,299	0,9	2,3	4,4	5																																																											
90	Moy.	1,33	1,06	2,16	11,8	12,2	39,9																																																											
	é.-t.	0,81	0,61	1,24	6,2	5	25,1																																																											

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 mutagenicité 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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Fécondité et performance reproductive

ESPÈCES	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	Oral (gavage)	0	F ₀ =30 f/dose		<p>Les mâles F₀ ont reçu le médicament pendant 64 jours avant la période d'accouplement et durant celle-ci. Les femelles F₀ l'ont reçu pendant 14 jours avant l'accouplement, durant celui-ci et durant la gestation.</p> <p>Les rejetons (génération F₁) 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 F₁ entre 21 et 24 jours après la mise bas. Les femelles F₀ 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 F₁. Les ratons F₁ du groupe à fortes doses ont montré des signes de précocité du développement comportemental.</p>
		10	F ₀ =15 m/dose		
		40			
		80			
Étude sur la fécondité et la fœtotoxicité (protocole de la FDA, 1^{er} volet) chez le rat après administration orale					
Rat	orale (gavage)	0	20 mâles		<p>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 F₁ témoins. On n'a pas observé d'hémopéritoine chez les nouveau-nés dans toute autre étude. Au cours des</p>
		10	40 femelles		
		20			
		80			

ESPÈCES	VOIE D'ADM.	DOSE mg/kg/jour	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					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

ESPÈCES	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	orale (gavage)	0	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 rats sur 1 181 à la dose de 80 mg/kg et chez 13 rats sur 1 825 rats témoins).
		10			
		20			
		80			
Étude sur la fœtotoxicité (FDA, 2^e volet) chez le lapin après administration orale					
Lapin	orale (gavage)	0	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 entraîné un effet toxique sévère 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 %).
		5			
		20			
		40			

Études en périnatalité

ESPÈCES	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		<p>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 rejets 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 rejets 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 rejets 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 rejets 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 rejets sevrés n'a révélé aucun changement attribuable au traitement.</p>
Étude supplémentaire (3^e volet) pour évaluer l'effet du chlorhydrate de sertraline chez le raton					
Rat	orale (gavage)	80			<p>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</p>

ESPÈCES	VOIE D'ADM.	DOSE mg/kg/jour	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					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.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

- 1 ZOLOFT^{MD} (chlorhydrate de sertraline), capsules à 25, 50 et 100 mg, Numéro de contrôle de la présentation : 253527, Monographie de produit : Pfizer Canada Inc., Date de révision : 29 SEP 2021.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **Bio-SERTRALINE**

Capsules de chlorhydrate de sertraline

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Bio-SERTRALINE** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Bio-SERTRALINE** sont disponibles.

Pour quoi utilise-t-on Bio-SERTRALINE?

Bio-SERTRALINE est utilisé chez l'**adulte** afin de soulager les symptômes :

- de la **dépression** (tristesse, changement d'appétit ou de poids, difficulté à se concentrer ou à dormir, fatigue, maux de tête, douleurs et malaises inexpliqués)
- du **trouble obsessionnel-compulsif** (pensées, émotions, idées ou sensations récurrentes et intrusives; comportements répétés; pensées ou gestes involontaires)
- du **trouble panique** (attaques de panique répétées et inattendues)

Comment Bio-SERTRALINE agit-il?

Bio-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 Bio-SERTRALINE agit en augmentant la concentration d'une substance présente dans le cerveau, appelée sérotonine, ce qui aide à soulager les symptômes de la dépression, du trouble obsessionnel-compulsif et du trouble panique.

Quels sont les ingrédients de Bio-SERTRALINE?

Ingrédient médicamenteux : Chlorhydrate de sertraline

Ingrédients non médicinaux : Amidon de maïs, lactose monohydraté et stéarate de magnésium. Les capsules mêmes se composent de gélatine, de bioxyde de titane et de jaune n° 10 (D.C.). Les capsules à 25 et à 50 mg renferment également du jaune n° 6 (F.D.C.), et les capsules à 100 mg, du rouge n° 40 (F.D.C.).

Bio-SERTRALINE se présente sous les formes posologiques suivantes :

Capsules à 25 mg, à 50 mg ou à 100 mg

N'utilisez pas Bio-SERTRALINE dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique au chlorhydrate de sertraline ou à l'un des ingrédients non médicinaux de Bio-SERTRALINE (*voir Quels sont les ingrédients de Bio-SERTRALINE?*).
- si vous prenez ou avez pris récemment un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), comme le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranylcypromine ou le moclobémide. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- si vous prenez actuellement du pimozide.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Bio-SERTRALINE, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous présentez un trouble ou une affection qui influent sur votre métabolisme ou votre cœur;
- si vous avez ou avez déjà eu l'un des troubles suivants :
 - crises convulsives;
 - maladie du foie;
 - taux de cholestérol élevé;
 - maladie du cœur;
 - troubles du rythme cardiaque;
 - rythme cardiaque lent;
 - si vous prenez des médicaments pour le cœur;
 - épisodes maniaques;
- si, dans votre famille, 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 si l'on vous a déjà dit que vous étiez à risque de troubles cardiaques;
- si vous êtes atteint de diabète;
- si vous souffrez ou avez déjà souffert 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;
- 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;
- si vous consommez de l'alcool ou des drogues;
- si vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament, à un aliment, etc.

Autres mises en garde à connaître :

Durant votre traitement par Bio-SERTRALINE, il est important que vous communiquiez toujours à votre professionnel de la santé ce que vous ressentez.

Ne cessez PAS de prendre Bio-SERTRALINE sans d'abord consulter votre professionnel de la santé, car vous pourriez éprouver des effets indésirables tels que maux de tête, insomnie, engourdissements, picotements, sensation de brûlure, nervosité, anxiété, nausées, transpiration, étourdissements, agitation et faiblesse.

Apparition ou aggravation de symptômes émotionnels ou comportementaux : Au début du traitement par Bio-SERTRALINE ou pendant la période d'ajustement de la dose, vous pourriez vous sentir pire au lieu de vous sentir mieux. Vous pourriez noter l'apparition ou l'aggravation de symptômes tels agitation, hostilité, anxiété ou impulsivité. Le cas échéant, ne cessez PAS de prendre Bio-SERTRALINE; il faut lui laisser le temps d'agir.

Autodestruction : Si, à quelque moment que ce soit, vous songez à vous faire du mal ou à vous enlever la vie, communiquez avec votre professionnel de la santé ou rendez-vous à l'hôpital sur-le-champ. Il

serait bon d'informer un parent ou un ami proche que vous souffrez de dépression ou d'un autre trouble mental, et de lui faire lire les présents renseignements. Vous pouvez aussi lui demander de vous avertir s'il remarque :

- que votre dépression ou votre trouble mental s'aggrave; ou
- s'il est inquiet au sujet de changements dans votre comportement.

Grossesse : Si vous êtes enceinte, ne prenez Bio-SERTRALINE que si votre professionnel de la santé et vous avez discuté des risques et décidé que le médicament vous convenait. Si vous prenez Bio-SERTRALINE vers la fin de votre grossesse, vous pourriez être exposée à un risque accru de saignements vaginaux abondants peu de temps après l'accouchement. Si vous tombez enceinte pendant votre traitement par Bio-SERTRALINE, informez-en votre professionnel de la santé sans délai.

Effets sur le nouveau-né : Certains nouveau-nés dont la mère a pris Bio-SERTRALINE pendant la grossesse ont dû être hospitalisés et recevoir une aide respiratoire et une alimentation par sonde. Soyez prêt à obtenir des soins médicaux si vous observez ce qui suit chez votre bébé :

- problèmes d'alimentation ou difficultés respiratoires;
- rigidité musculaire ou manque de tonus musculaire (donnant l'allure d'une poupée de chiffon);
- crises convulsives;
- tremblements;
- pleurs constants.

Si vous prenez Bio-SERTRALINE :

- en début de grossesse, il peut y avoir un risque léger que votre bébé présente une anomalie cardiaque.
- en fin de grossesse, votre bébé pourrait être exposé au risque d'avoir une maladie grave des poumons appelée *hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né*, laquelle peut entraîner des troubles respiratoires.

Chutes et fractures : Bio-SERTRALINE peut causer de la somnolence ou des étourdissements et ainsi nuire à l'équilibre. Vous courez donc un plus grand risque de chute, ce qui peut se traduire par une fracture ou autre blessure, surtout si vous :

- prenez des sédatifs;
- consommez de l'alcool;
- êtes âgé;
- êtes particulièrement faible ou frêle en raison d'une maladie quelconque.

Intoxication à la sérotonine (*syndrome sérotoninergique*) : Bio-SERTRALINE peut provoquer une intoxication à la sérotonine. Cette affection rare mais potentiellement mortelle peut causer des changements marqués dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. L'intoxication à la sérotonine est plus probable si vous prenez Bio-SERTRALINE avec certains antidépresseurs ou antimigraineux. Les symptômes comprennent les suivants :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- raideur ou secousses musculaires, réflexes exagérés, manque de coordination;
- rythme cardiaque rapide, fluctuation de la tension artérielle;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, sautes d'humeur, perte de conscience et coma.

Conduite automobile et utilisation de machines : Bio-SERTRALINE peut causer de la somnolence. Attendez de voir comment vous réagissez à Bio-SERTRALINE avant de conduire ou de faire fonctionner des machines.

Bio-SERTRALINE peut causer de graves effets secondaires, dont :

- glaucome à angle fermé (douleur dans l'œil ou perte de vision subite);
- troubles du rythme cardiaque;
- troubles sexuels.

Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous pour obtenir de plus amples renseignements sur les effets secondaires graves.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Bio-SERTRALINE :

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas Bio-SERTRALINE si vous :

- prenez ou avez pris récemment (lors des 14 derniers jours) un inhibiteur de la monoamine oxydase comme la phénelzine, la tranylcypromine, le linézolide ou le bleu de méthylène, car il y a un risque d'effets secondaires graves;
 - prenez du pimozide, un antipsychotique (utilisé pour traiter la psychose).
-
- un autre antidépresseur, comme un ISRS ou certains antidépresseurs tricycliques,
 - d'autres médicaments qui agissent sur la sérotonine, tels que les amphétamines, les opioïdes, le tryptophane ou la fenfluramine,
 - certains médicaments appelés « triptans », utilisés pour traiter les migraines : almotriptan, sumatriptan, rizatriptan, naratriptan, zolmitriptan,
 - 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 dextrométhorphan,
 - certains médicaments pour la dépression bipolaire, comme le lithium,
 - les médicaments qui modifient les taux d'électrolytes, comme les diurétiques (qui aident à éliminer l'eau), les laxatifs et les lavements, l'amphotéricine B et les corticostéroïdes à forte dose (utilisés pour réduire l'inflammation),
 - les médicaments susceptibles d'influencer la coagulation du sang, comme la warfarine, le dabigatran, l'aspirine et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
 - certains médicaments utilisés pour prévenir les crises convulsives, comme la phénytoïne,
 - la cimétidine, un médicament utilisé pour soulager les brûlures d'estomac,
 - l'insuline ou les médicaments pris par la bouche contre le diabète,
 - une herbe médicinale appelée « millepertuis »,
 - l'alcool; il est recommandé d'éviter l'alcool pendant un traitement par Bio-SERTRALINE.

Comment prendre Bio-SERTRALINE?

- Il est très important que vous preniez Bio-SERTRALINE en suivant à la lettre les instructions de votre professionnel de la santé.
- Continuez à prendre Bio-SERTRALINE tant que le professionnel de la santé ne vous dit pas d'arrêter.
- Continuez à prendre Bio-SERTRALINE même si vous n'avez pas l'impression que votre état s'améliore, car il faut parfois plusieurs semaines avant que le médicament commence à agir.
- Prenez Bio-SERTRALINE avec de la nourriture, le matin ou le soir.
- Avalez les capsules entières, sans les ouvrir, les croquer, ni les mâcher.

N'oubliez pas que ce médicament n'a été prescrit que pour vous. Ne le donnez à personne d'autre, car il pourrait leur causer de graves effets indésirables.

Dose habituelle :

Dépression : La dose de départ habituelle est de 50 mg 1 fois par jour. Votre professionnel de la santé pourrait décider d'augmenter graduellement votre dose. La dose quotidienne maximale est de 200 mg.

Trouble obsessionnel-compulsif : La dose de départ habituelle est de 50 mg 1 fois par jour. Votre professionnel de la santé pourrait décider d'augmenter graduellement votre dose. La dose quotidienne maximale est de 200 mg.

Troubles panique : La dose de départ habituelle est de 25 mg 1 fois par jour. Votre professionnel de la santé pourrait décider d'augmenter graduellement votre dose. La dose quotidienne maximale est de 200 mg.

Surdose :

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de Bio-SERTRALINE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

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.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Bio-SERTRALINE?

Lorsque vous prenez Bio-SERTRALINE, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Maux de tête
- Nausées
- Sécheresse de la bouche
- Diarrhée
- Perte d'appétit
- Indigestion
- Somnolence
- Étourdissements
- Insomnie
- Nervosité
- Agitation

- Tremblements
- Transpiration abondante

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Troubles sexuels [baisse de la libido, incapacité d'éjaculer, retard d'éjaculation, troubles de l'érection]		✓	
PEU FRÉQUENT			
Acathisie (trouble du mouvement) [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, respiration sifflante, maux de cœur et vomissements]			✓
Bleus ou saignement inhabituel au niveau de la peau ou ailleurs		✓	
Troubles du rythme cardiaque [étourdissements, accélération de du rythme cardiaque, évanouissement ou crises convulsives]			✓
Trouble du foie [jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, selles pâles, douleur abdominale, nausées, vomissements, 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 [humeur euphorique ou			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
irritable, réduction du besoin de dormir, fuite des idées]		✓	
Mouvements incontrôlables du corps ou du visage		✓	
RARE			
Glaucome à angle fermé (douleur subite dans l'œil) [hausse de la pression interne de l'œil, douleur dans l'œil, maux de tête, enflure ou rougeur touchant l'intérieur ou le contour de l'œil, vision floue ou brouillée, perte subite de la vue]			✓
Saignement gastro-intestinal (saignements dans l'estomac ou les intestins) [sang dans les vomissements ou les selles, selles noires/goudronneuses]		✓	
Crises convulsives [tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience]			✓
Intoxication à la sérotonine [réaction pouvant causer agitation ou nervosité, bouffées de chaleur, secousses musculaires, mouvements involontaires des yeux, transpiration abondante, température corporelle élevée (> 38 °C) ou rigidité musculaire]			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Changements émotionnels et comportementaux (colère, anxiété, pensées suicidaires ou violentes)		✓	
Thrombopénie (faible taux de plaquettes) [bleus ou saignements qui durent plus longtemps que lors d'une blessure, fatigue, faiblesse]		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou

qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conservez Bio-SERTRALINE à la température ambiante (15 °C à 30 °C), à l'abri de l'humidité.
- Tenez le contenant bien fermé.
- Si votre professionnel de la santé vous conseille de cesser de prendre Bio-SERTRALINE, veuillez retourner les capsules inutilisées à votre pharmacien.

Gardez tout médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Bio-SERTRALINE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou en contactant le promoteur :

Biomed Pharma
info@biomed-pharma.ca
+1 (888) 731-6703

Le présent feuillet a été rédigé par Biomed Pharma

Dernière révision : le 14 juin 2023