

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrAPO-SERTRALINE

Capsules de chlorhydrate de sertraline

Capsules à 25 mg, à 50 mg et à 100 mg de sertraline (sous forme de chlorhydrate de sertraline),
voie orale

Norme Apotex

Antidépresseur/antipanique/antiobsessionnel

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :
1^{er} septembre 1999

Date de révision :
23 juin 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 274621

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2023-06
7.1.1 Femmes enceintes	2023-06

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas 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.....	5
1.2 Personnes âgées.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.4 Administration.....	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières	18
7.1.1 Femmes enceintes	18
7.1.2 Allaitement.....	19
7.1.3 Enfants.....	19
7.1.4 Personnes âgées.....	19
8 EFFETS INDÉSIRABLES	20
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	20
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	29
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	29

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	30
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	31
9.1	Interactions médicamenteuses graves	31
9.3	Interactions médicament-comportement	31
9.4	Interactions médicament-médicament	32
9.5	Interactions médicament-aliment	44
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	44
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	44
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	44
10.1	Mode d'action	44
10.3	Pharmacocinétique	44
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	45
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	46
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....		47
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	47
14	ESSAIS CLINIQUES	47
14.1	Essais cliniques par indication.....	47
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	48
15	MICROBIOLOGIE	49
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	49
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	69
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		70

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

Adultes

- **Dépression**

APO-SERTRALINE est indiqué pour soulager les symptômes de la dépression. Cependant, l'action antidépressive de la sertraline chez les patients déprimés hospitalisés n'a pas été adéquatement étudiée.

Une étude européenne contrôlée par placebo d'une durée de plus de 44 semaines, menée chez des patients ayant répondu à la sertraline, a indiqué que la poursuite du traitement par ce médicament pourrait être utile, car cela permettrait de prévenir la réapparition des symptômes dépressifs.

Toutefois, en raison de limites méthodologiques, ces résultats sur la poursuite du traitement doivent être considérés comme provisoires pour le moment.

- **Trouble panique**

APO-SERTRALINE est indiqué pour le soulagement symptomatique du trouble panique avec ou sans agoraphobie. L'efficacité de la sertraline a été établie dans le cadre d'essais contrôlés de 10 semaines et de 12 semaines menés auprès de patients atteints d'un trouble panique, défini selon les critères du DSM-III-R.

L'efficacité à long terme de la sertraline pour le soulagement symptomatique du trouble panique (c.-à-d. pendant plus de 12 semaines) n'a pas été systématiquement évaluée dans le cadre d'essais contrôlés par placebo. Par conséquent, le professionnel de la santé qui choisit d'utiliser la sertraline durant une période prolongée doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme de ce médicament chez chaque patient.

- **Trouble obsessionnel-compulsif**

APO-SERTRALINE est indiqué pour le soulagement symptomatique du trouble obsessionnel-compulsif (TOC). Les obsessions et les compulsions ressenties doivent être importunes, causer un bouleversement significatif, des pertes de temps ou perturber significativement les relations sociales ou le fonctionnement professionnel de la personne.

L'efficacité à long terme de la sertraline pour le soulagement symptomatique du TOC (c.-à-d. pendant plus de 12 semaines) n'a pas été systématiquement évaluée dans le cadre d'essais contrôlés par placebo. Par conséquent, le professionnel de la santé qui choisit d'utiliser la sertraline durant une période prolongée doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme de ce médicament chez chaque patient.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique, Lien potentiel avec des changements comportementaux et émotionnels, comprenant des comportements d'autodestruction](#) et [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- APO-SERTRALINE (chlorhydrate de sertraline) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de sa formulation, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant de son contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

- **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase**

Des cas de réactions graves, parfois mortelles, ont été signalés 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 qui est un IMAO réversible non sélectif) et le chlorure de méthylthionium (bleu de méthylène) (un IMAO). Certains cas présentaient des caractéristiques semblables à un syndrome sérotoninergique. Des cas similaires ont été signalés avec d'autres antidépresseurs au cours d'un traitement d'association par un IMAO, ainsi que chez des patients qui avaient récemment mis fin à un traitement par un antidépresseur et qui venaient d'amorcer un traitement par un IMAO. Les symptômes d'une interaction médicamenteuse entre un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) et un IMAO comprennent les suivants : hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité autonome parfois accompagnée de possibles fluctuations rapides des signes vitaux, changements de l'état mental comprenant une confusion, une irritabilité et une agitation extrême progressant vers le délire et le coma. Par conséquent, APO-SERTRALINE ne doit pas être utilisé en association avec un IMAO ni dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO. De même, au moins 14 jours doivent s'écouler entre l'arrêt du traitement par APO-SERTRALINE et le début d'un traitement par un IMAO.

- **Pimozide**

L'utilisation concomitante de sertraline et de pimozide est contre-indiquée, car il a été montré que la sertraline augmente les taux plasmatiques de pimozide. Cette augmentation

peut provoquer un allongement de l'intervalle QT et causer des arythmies graves, notamment des torsades de pointes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

L'emploi d'antidépresseurs est associé à l'augmentation du risque de s'infliger du mal ou d'en infliger à autrui ainsi que d'avoir des idées ou des comportements suicidaires. Suivre de près tous les patients sous antidépresseur pour détecter toute aggravation clinique et l'émergence de comportements de type agitation et/ou d'idées ou de comportements suicidaires (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique, Lien potentiel avec des changements comportementaux et émotionnels, comprenant des comportements d'autodestruction](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Dépression et trouble obsessionnel-compulsif

Étant donné qu'aucune relation dose-réponse claire n'a été établie dans l'intervalle allant de 50 à 200 mg/jour, une dose de 50 mg/jour est recommandée comme dose initiale.

Trouble panique

Le traitement par APO-SERTRALINE doit être instauré à une dose de 25 mg une fois par jour. Après une semaine, la dose doit être augmentée à 50 mg une fois par jour, selon la tolérabilité et la réponse clinique. Aucune relation dose-réponse n'a été établie dans l'intervalle allant de 50 à 200 mg/jour.

Ajustement posologique

En cas de dépression, de TOC et de trouble panique, une augmentation graduelle de la dose peut être envisagée si aucune amélioration clinique n'est observée. D'après les paramètres pharmacocinétiques, les taux plasmatiques de la sertraline à l'état d'équilibre sont atteints après environ 1 semaine d'administration d'une dose une fois par jour. Par conséquent, les changements de dose, au besoin, doivent être effectués à intervalles d'au moins une semaine. Il ne faut pas dépasser une dose maximale de 200 mg/jour.

L'obtention d'une réponse thérapeutique complète peut être retardée jusqu'à 4 semaines de traitement ou plus. L'augmentation rapide de la dose ne permet normalement pas d'écourter ce délai et peut accroître l'incidence des effets secondaires.

Traitement d'entretien

Dans le cadre d'un traitement à long terme, quelle que soit l'indication, on doit administrer la dose efficace la plus faible possible et réévaluer le patient à intervalles réguliers afin de déterminer la nécessité d'une poursuite du traitement.

Populations particulières

- **Insuffisance hépatique** : Comme c'est le cas avec de nombreux autres médicaments, APO-SERTRALINE doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Les effets de la sertraline chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et grave n'ont pas été étudiés.
- **Enfants (< 18 ans)** : Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament chez les enfants (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique, Lien potentiel avec des changements comportementaux et émotionnels, comprenant des comportements d'autodestruction](#)).
- **Traitement des femmes enceintes au cours du troisième trimestre de la grossesse** : Les rapports de pharmacovigilance indiquent que certains nouveau-nés, exposés vers la fin du troisième trimestre à la sertraline, à des ISRS ou à d'autres antidépresseurs plus récents, ont connu des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)). Le professionnel de la santé traitant une femme enceinte par APO-SERTRALINE pendant le troisième trimestre de la grossesse doit considérer attentivement les risques et les avantages possibles de ce traitement. Une diminution progressive de la dose d'APO-SERTRALINE au troisième trimestre pourrait être envisagée par le professionnel de la santé.

Arrêt du traitement par la sertraline

Des symptômes associés à l'arrêt du traitement ou à la diminution de la dose de sertraline ont été signalés. Il faut surveiller l'apparition de ces symptômes ou de tout autre symptôme lors de l'arrêt du traitement ou de la diminution de la dose.

Il est recommandé, si possible, de réduire graduellement la dose sur plusieurs semaines plutôt que de cesser brusquement la prise du médicament. En cas de symptômes intolérables suivant la diminution de la dose ou l'arrêt du traitement, il faut rajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient.

(voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Symptômes de sevrage](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

4.4 Administration

APO-SERTRALINE doit être administré avec de la nourriture une fois par jour, de préférence avec le repas du soir. Si le patient le désire, il peut prendre le médicament le matin, avec le déjeuner.

5 SURDOSAGE

Sur 2 288 cas de surdose de chlorhydrate de sertraline à l'échelle mondiale (vers 2012), administré seul ou en association avec d'autres médicaments, 244 cas ont été mortels.

Des décès ont été signalés avec des surdoses de sertraline, administrée seule ou en association avec d'autres médicaments ou de l'alcool. Par conséquent, tout surdosage doit être traité de façon énergique.

La surdose la plus importante de sertraline (administrée seule) signalée et à laquelle un patient ait survécu était de 13,5 g. La surdose la plus faible de sertraline (administrée seule) signalée et ayant été mortelle était de 750 mg.

Symptômes

Les symptômes de surdose de sertraline comprennent les effets secondaires médiés par la sérotonine, comme la somnolence, les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée), la tachycardie, les tremblements, l'agitation et les étourdissements, l'anxiété, la dilatation des pupilles et les changements à l'électrocardiogramme (ECG), y compris un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes. On a également signalé, quoique moins fréquemment, des cas de coma.

Les autres événements indésirables importants signalés en cas de surdose de chlorhydrate de sertraline (administré seul ou en association avec d'autres médicaments) comprennent les suivants : alopécie, diminution de la libido, trouble de l'éjaculation, fatigue, insomnie, bradycardie, bloc de branche, coma, convulsions, délire, hallucinations, hypertension, hypotension, réactions maniaques, pancréatite, syndrome sérotoninergique, stupeur et syncope.

Traitement

On doit établir et maintenir la perméabilité des voies respiratoires, et assurer une oxygénation et une ventilation adéquates, si nécessaire. Le charbon activé, qui peut être utilisé avec du sorbitol, peut être aussi efficace sinon plus que le lavage, et devrait être envisagé lors du traitement d'une surdose. Il n'est pas recommandé de provoquer des vomissements.

Le traitement était principalement un traitement d'appoint; il comprenait la surveillance et le recours au charbon activé, à un lavage gastrique ou à des purgatifs et à une hydratation.

Le lavage gastrique avec un tube orogastrique large et une protection adéquate des voies respiratoires, au besoin, peut être indiqué s'il est effectué peu après l'ingestion du médicament ou chez les patients symptomatiques.

Il est recommandé de surveiller le rythme cardiaque et les signes vitaux et de prendre des mesures symptomatiques et de soutien générales. Il n'y a aucun antidote spécifique à la sertraline.

En raison du grand volume de distribution de la sertraline, il est peu probable que la diurèse forcée, la dialyse, l'hémoperfusion et l'exsanguinotransfusion soient bénéfiques.

Lors de la prise en charge du surdosage, il faut envisager la possibilité que plusieurs médicaments différents aient été ingérés. Le professionnel de la santé doit envisager de communiquer avec un centre antipoison pour obtenir d'autres renseignements sur le traitement de toute surdose.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules à 25 mg, à 50 mg, à 100 mg	Acide stéarique, amidon de maïs, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdal et talc. L'enveloppe des capsules porte une mention imprimée à l'encre comestible noire et contient les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de titane (toutes les concentrations), gélatine, jaune D&C n° 10, jaune FD&C n° 6 (capsules à 25 mg et à 50 mg seulement) et rouge FD&C n° 40 (capsules à 100 mg).

Formes pharmaceutiques offertes

Les capsules sont offertes dans les formes suivantes :

APO-SERTRALINE à 25 mg : Chaque capsule de gélatine dure de 25 mg composée d'un corps opaque jaune et d'une coiffe opaque jaune, portant l'inscription « APO 25 » et remplie d'une poudre blanche à blanc cassé homogène, contient du chlorhydrate de sertraline équivalant à 25 mg de sertraline. Offert en bouteilles de 100 capsules et en conditionnement unitaire de 30, de 60 et de 100 capsules.

APO-SERTRALINE à 50 mg : Chaque capsule de gélatine dure de 50 mg composée d'un corps opaque blanc et d'une coiffe opaque jaune, portant l'inscription « APO 50 » et remplie d'une poudre blanche à blanc cassé homogène, contient du chlorhydrate de sertraline équivalant à

50 mg de sertraline. Offert en bouteilles de 100, de 250 et de 500 capsules et en conditionnement unitaire de 30, de 60 et de 100 capsules.

APO-SERTRALINE à 100 mg : Chaque capsule de gélatine dure de 100 mg composée d'un corps opaque orange et d'une coiffe opaque orange, portant l'inscription « APO 100 » et remplie d'une poudre blanche à blanc cassé homogène, contient du chlorhydrate de sertraline équivalant à 100 mg de sertraline. Offert en bouteilles de 100, de 250 et de 500 capsules et en conditionnement unitaire de 30 et de 100 capsules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Symptômes liés à l'arrêt du traitement : Il NE faut PAS interrompre brusquement un traitement par APO-SERTRALINE, en raison du risque de symptômes associés à l'arrêt du médicament. Une fois la décision médicale prise de mettre fin au traitement par un ISRS ou un autre antidépresseur plus récent, on recommande de réduire graduellement la dose, et non de cesser brusquement le traitement.

Lors de l'arrêt du traitement, il faut surveiller les patients en raison des symptômes éventuels liés à l'arrêt du traitement, entre autres, étourdissements, rêves anormaux, perturbations sensorielles (y compris paresthésie et sensations de décharge électrique), agitation, anxiété, fatigue, confusion, céphalées, tremblements, nausées, vomissements, transpiration ou d'autres symptômes qui pourraient être cliniquement significatifs (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Il est recommandé, si possible, de réduire graduellement la dose sur plusieurs semaines plutôt que de cesser brusquement la prise du médicament. En cas de symptômes intolérables suivant la diminution de la dose ou l'arrêt du traitement, il faut rajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#); [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase : Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Administration à des patients atteints d'une maladie concomitante : L'expérience clinique est limitée quant à l'administration de la sertraline à des patients atteints de certaines maladies systémiques concomitantes. Par conséquent, il faut être prudent lors de l'administration d'APO-SERTRALINE à des patients atteints de maladies ou d'affections qui influent sur le métabolisme ou les réponses hémodynamiques.

Cancérogenèse

Dans le cadre d'études de cancérogénicité menées chez la souris CD-1, la sertraline à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg provoque une augmentation liée à la dose de l'incidence des adénomes hépatiques chez les souris mâles. Le taux d'apparition spontanée de l'adénome hépatique chez la souris CD-1 est très variable. La signification clinique de ces résultats est inconnue (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLNIQUE](#)).

Cardiovasculaire

La sertraline n'a pas été évaluée ou utilisée de façon suffisante chez des patients présentant un infarctus du myocarde récent ou une maladie cardiaque instable. Toutefois, les électrocardiogrammes de 1 006 patients ayant reçu de la sertraline dans le cadre d'essais à double insu ont été évalués. Les données indiquent que la sertraline n'est pas associée à l'apparition d'anomalies électrocardiographiques cliniquement significatives.

Dans les essais contrôlés par placebo, la fréquence des variations cliniquement significatives (± 15 à 20 mm Hg) de la tension artérielle était similaire chez les patients traités par la sertraline et ceux ayant reçu le placebo.

Allongement de l'intervalle QTc/torsade de pointes : On a démontré que la sertraline entraîne un allongement proportionnel à la concentration de l'intervalle QTc (voir [8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives](#)). Des cas d'allongement de l'intervalle QTc et de torsades de pointes ont été signalés après la commercialisation de la sertraline, y compris à des doses thérapeutiques.

La torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire polymorphe. En général, le risque de torsade de pointes augmente avec l'ampleur de l'allongement de l'intervalle QTc produit par le médicament. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou se manifester chez le patient sous forme d'étourdissements, de palpitations, de syncope ou de crises convulsives. Si elle persiste, la torsade de pointes peut progresser jusqu'à la fibrillation ventriculaire et la mort subite d'origine cardiaque.

La majorité des cas signalés sont survenus chez des patients présentant d'autres facteurs de risque comme une maladie concomitante, des médicaments concomitants connus pour causer un déséquilibre électrolytique ou augmenter l'intervalle QT, et une surdose.

La prudence est de mise lorsque la sertraline est prescrite chez des patients présentant un risque accru d'allongement de l'intervalle QT, y compris, sans s'y limiter, ceux qui sont soupçonnés d'être exposés à un risque accru de torsades de pointes pendant le traitement par un médicament qui allonge l'intervalle QTc ou chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou ayant des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, ou chez les patients prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, en particulier chez les patients présentant un risque accru d'allongement de l'intervalle QT (voir [5 SURDOSAGE](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Les facteurs de risque de torsades de pointes dans la population générale comprennent, sans s'y limiter : le fait d'être une femme; être âgé de 65 ans ou plus; allongement de l'intervalle QT/QTc au départ; présence de variantes génétiques ayant des effets sur les canaux ioniques cardiaques ou les protéines de régulation, en particulier le syndrome du QT long congénital; antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque avant l'âge de 50 ans; cardiopathie (p. ex. ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, hypertrophie du ventricule gauche, cardiomyopathie, troubles de la conduction); antécédents d'arythmie (en particulier arythmies ventriculaires, fibrillation auriculaire ou récent rétablissement du rythme après une fibrillation auriculaire); déséquilibres électrolytiques (p. ex.

hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou affections menant à des déséquilibres électrolytiques (p. ex. troubles alimentaires); bradycardie (< 50 battements par minute); événements neurologiques aigus (p. ex. hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien); diabète; neuropathie autonome.

Quand un professionnel de la santé prescrit un médicament qui allonge l'intervalle QTc, il doit informer ses patients de la nature et des répercussions des changements à l'ECG, des maladies et des troubles sous-jacents qui sont considérés comme des facteurs de risque, des interactions médicament-médicament établies ou prévues, des symptômes évocateurs d'une arythmie, des stratégies de prise en charge du risque et d'autres renseignements pertinents pour l'utilisateur du médicament.

Dépendance/tolérance

Dépendance physique et psychologique : Dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo visant à comparer le risque d'abus de sertraline, à celui de l'alprazolam et de la d-amphétamine chez l'humain, la sertraline n'a pas produit les effets subjectifs positifs indiquant un risque d'abus, comme l'euphorie ou l'appréciation du médicament, qui ont été observés avec les deux autres médicaments. L'expérience clinique acquise avant la commercialisation de la sertraline n'a révélé aucune conduite toxicophile. Dans les études menées chez l'animal, la sertraline ne démontre pas de risque d'abus de stimulants ou d'analogues des barbituriques (dépresseurs). Toutefois, comme c'est le cas pour tout médicament agissant sur le système nerveux central (SNC), les professionnels de la santé doivent soigneusement évaluer les patients pour dépister toute toxicomanie et, le cas échéant, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite quant à l'abus ou à la mauvaise utilisation de sertraline (p. ex. l'apparition d'une tolérance, l'augmentation de la dose, une conduite toxicophile).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Tout psychotrope peut altérer le jugement, la pensée et les capacités motrices. Il faut donc conseiller aux patients d'éviter de conduire ou de faire fonctionner des machines dangereuses jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement sûrs que le traitement par la sertraline ne leur nuit pas.

Endocrinien/métabolisme

Diabète/perte de maîtrise glycémique : Des cas de diabète d'apparition récente ont été signalés chez des patients recevant des ISRS, y compris la sertraline. Une perte de maîtrise glycémique, y compris des cas d'hyperglycémie et d'hypoglycémie, a également été signalée chez des patients présentant ou non un diabète préexistant. Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance afin de déceler tout signe ou symptôme de fluctuations du glucose. Les patients diabétiques doivent tout particulièrement faire l'objet d'une surveillance étroite quant à la maîtrise de leur glycémie, car leurs doses d'insuline ou d'hypoglycémifiants oraux concomitants pourraient devoir être ajustées.

Hyponatrémie : L'hyponatrémie peut survenir à la suite d'un traitement par des ISRS ou des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), y compris la sertraline. Dans de nombreux cas, l'hyponatrémie semble être le résultat d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). Des cas de taux sériques de sodium inférieurs à 110 mmol/L ont été signalés. Les patients âgés peuvent présenter un risque accru d'hyponatrémie avec les ISRS et les IRSN. De plus, les patients qui prennent des diurétiques ou qui présentent une déplétion volumique peuvent être exposés à un plus grand risque (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)). Plusieurs cas d'hyponatrémie ont été signalés et semblent réversibles lorsque le traitement par la sertraline est interrompu. En cas d'hyponatrémie symptomatique, il convient d'envisager l'arrêt du traitement par la sertraline et de prendre les mesures médicales qui s'imposent.

Au nombre des signes et des symptômes d'hyponatrémie possibles figurent les suivants : céphalées, difficultés de concentration, troubles de mémoire, confusion, faiblesse et instabilité, laquelle peut occasionner des chutes. Les signes et les symptômes associés à des cas plus graves ou aigus comprennent les hallucinations, la syncope, les crises convulsives, le coma, l'arrêt respiratoire et la mort.

Induction des enzymes microsomiales : On a montré que la sertraline induisait les enzymes hépatiques d'après la diminution de la demi-vie de l'antipyrine. Ce degré d'induction reflète une variation non significative sur le plan clinique du métabolisme hépatique.

Hématologique

Saignements anormaux : Les ISRS et les IRSN, dont la sertraline, peuvent augmenter le risque d'événements de saignement en perturbant l'agrégation plaquettaire. L'usage concomitant d'acide acétylsalicylique (AAS), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine et d'autres anticoagulants peut accroître ce risque. Des études de cas et des études épidémiologiques (études cas-témoin et de cohorte) ont montré un lien entre l'utilisation de médicaments qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et la survenue de saignements gastro-intestinaux. Les événements de saignement liés à l'utilisation d'ISRS et d'IRSN varient de l'ecchymose, des hématomes, de l'épistaxis et des pétéchies à des hémorragies qui mettent la vie en danger. Les ISRS/IRSN, y compris la sertraline, peuvent augmenter le risque d'hémorragie post-partum (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

La prudence est conseillée chez les patients ayant des antécédents de troubles de saignement ou d'affections prédisposantes (p. ex. thrombopénie). Il faut mettre en garde les patients contre le risque de saignements associé à l'utilisation concomitante de sertraline avec des AINS, de l'AAS ou d'autres médicaments exerçant un effet sur la coagulation (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Médicaments agissant sur la fonction plaquettaire](#)).

Fonction plaquettaire : On a signalé de rares cas d'altération de la fonction plaquettaire ou de résultats anormaux aux analyses de laboratoire chez des patients prenant de la sertraline. Bien qu'on ait signalé des cas de saignements anormaux ou de purpura chez plusieurs patients prenant de la sertraline, on ignore si le chlorhydrate de sertraline a eu un rôle causal (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Saignements anormaux](#)).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Dysfonction hépatique : Le chlorhydrate de sertraline est largement métabolisé par le foie. Une étude pharmacocinétique à dose unique menée chez des sujets présentant une cirrhose légère et stable a démontré une prolongation de la demi-vie d'élimination et une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) comparativement aux sujets normaux. Les effets de la sertraline chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et grave n'ont pas été étudiés.

L'utilisation de la sertraline chez les patients atteints d'une maladie hépatique doit se faire avec prudence. Si la sertraline est administrée à des patients atteints d'insuffisance hépatique, on doit envisager d'administrer des doses plus faibles ou moins fréquemment (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Populations particulières](#); [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#), [Insuffisance hépatique](#) et [Insuffisance rénale](#)).

Musculo-squelettique

Risque de fracture osseuse : Les patients âgés et les patients atteints d'ostéoporose et présentant des facteurs de risque importants de fracture osseuse doivent être informés de possibles événements indésirables qui augmentent le risque de chute, comme les étourdissements et l'hypotension orthostatique, surtout en début de traitement ou peu de temps après l'arrêt.

Des études épidémiologiques ont mis en évidence un risque accru de fracture osseuse après une exposition à certains antidépresseurs, dont les ISRS/IRSN. Le risque semble plus élevé au début du traitement, mais une augmentation significative du risque a également été observée à des stades ultérieurs du traitement. Il faut prendre en considération le risque de fracture chez les patients traités par la sertraline.

Les données préliminaires d'études observationnelles établissent un lien entre les ISRS/IRSN et une faible densité minérale osseuse chez les femmes et les hommes plus âgés. Jusqu'à ce qu'on dispose davantage de données à ce sujet, on ne peut pas exclure un effet possible du traitement à long terme par des ISRS/IRSN, dont la sertraline, sur la densité minérale osseuse.

Neurologique

Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques : La toxicité sérotoninergique, aussi appelée « syndrome sérotoninergique », est une affection pouvant mettre la vie en danger qui a été signalée avec l'utilisation d'ISRS/IRSN, y compris la sertraline.

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). Selon les critères de Hunter, le diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsqu'on observe l'un des signes suivants après l'administration d'au moins un médicament sérotoninergique :

- Clonus spontané
- Clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation et diaphorèse

- Tremblements et hyperréflexie
- Hypertonie, température corporelle > 38 °C et clonus oculaire ou clonus inductible

Dans de rares cas, un syndrome malin des neuroleptiques a également été signalé avec le chlorhydrate de sertraline, en particulier lors de l'utilisation concomitante avec des neuroleptiques/antipsychotiques. Les manifestations cliniques du syndrome malin des neuroleptiques se chevauchent souvent avec celles de la toxicité sérotoninergique et peuvent inclure l'hyperthermie, l'hypertonie, une altération de l'état mental et l'instabilité autonome. Contrairement à la toxicité sérotoninergique, les patients atteints d'un syndrome malin des neuroleptiques peuvent présenter une rigidité musculaire « en tuyau de plomb » de même qu'une hyporéflexie.

L'utilisation concomitante d'APO-SERTRALINE avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, y compris le linézolide et le chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène), ou avec des précurseurs de la sérotonine (L-tryptophane et oxitriptan) est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). APO-SERTRALINE doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant d'autres médicaments sérotoninergiques, y compris des amphétamines, des triptans, des opioïdes (p. ex. fentanyl, tramadol), la fenfluramine, le lithium, le millepertuis, la plupart des antidépresseurs tricycliques, d'autres antidépresseurs, des antipsychotiques/neuroleptiques. Si le traitement concomitant par APO-SERTRALINE et d'autres médicaments sérotoninergiques ou antipsychotiques/neuroleptiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer le patient de près, particulièrement au moment d'instaurer le traitement et d'augmenter la dose (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). La toxicité sérotoninergique et le syndrome malin des neuroleptiques peuvent entraîner des affections pouvant mettre la vie en danger. Si ces syndromes sont soupçonnés, on doit envisager d'arrêter le traitement par APO-SERTRALINE.

Crises convulsives : La sertraline n'a pas été évaluée chez les patients atteints de troubles convulsifs. Ces patients ont été exclus des études cliniques lors des essais menés sur le produit avant sa commercialisation. Aucun cas de crises convulsives n'a été observé chez environ 3 000 patients traités par la sertraline dans le cadre du programme de développement portant sur la dépression. Toutefois, 4 patients sur environ 1 800 (220 âgés de < 18 ans) exposés au cours du programme de développement portant sur le trouble obsessionnel-compulsif ont présenté des crises convulsives, ce qui représente une incidence brute de 0,2 %. Trois de ces patients étaient des adolescents, deux présentant un trouble convulsif et un ayant des antécédents familiaux de trouble convulsif, mais aucun d'entre eux n'avait reçu d'anticonvulsivants. Par conséquent, le traitement par APO-SERTRALINE doit être instauré avec prudence chez les patients atteints de trouble convulsif et doit être évité chez les patients atteints d'épilepsie instable; les patients dont l'épilepsie est maîtrisée doivent être surveillés de près. On doit mettre fin au traitement par APO-SERTRALINE chez le patient qui commence à faire des crises convulsives.

Ophtalmologique

Glaucome à angle fermé : Comme c'est le cas avec d'autres antidépresseurs, APO-SERTRALINE

peut causer une mydriase, qui risque de déclencher un épisode de fermeture de l'angle chez les patients présentant un angle oculaire anatomiquement étroit. Le professionnel de la santé doit aviser le patient de la nécessité d'obtenir immédiatement de l'aide médicale en cas de douleurs oculaires, de changements visuels, d'enflure ou de rougeurs intraoculaires ou périoculaires.

Psychiatrique

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'akathisie, 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 APO-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.

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Suicide : Le risque de tentative de suicide est inhérent à la dépression et peut persister jusqu'à l'obtention d'une rémission assez solide. Par conséquent, il faut surveiller de près les patients à risque élevé tout au long du traitement et évaluer la nécessité éventuelle d'une hospitalisation. Il convient de noter qu'on n'a pas établi de rôle causal des ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents dans l'induction d'actes d'automutilation ou de comportements agressifs à l'égard d'autrui. Afin de réduire au minimum le risque de surdosage, il faut prescrire la quantité d'APO-SERTRALINE efficace la plus faible possible pour une bonne prise en charge du patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique, Lien potentiel avec des changements comportementaux et émotionnels, comprenant des comportements d'autodestruction](#)).

En raison de l'association bien établie entre le trouble obsessionnel-compulsif et la dépression, ainsi qu'entre le trouble panique et la dépression, les précautions prises en cas de dépression doivent également être observées en présence de trouble obsessionnel-compulsif et de trouble panique.

Déclenchement d'accès maniaques/hypomaniaques : Lors d'essais cliniques menés chez des patients déprimés, des accès hypomaniaques ou maniaques sont survenus chez environ 0,6 % des patients traités par le chlorhydrate de sertraline. Le déclenchement d'accès maniaques/hypomaniaques a également été signalé chez une faible proportion de patients atteints d'un trouble affectif majeur traités par d'autres antidépresseurs commercialisés.

Akathisie : L'emploi de sertraline a été associé au développement d'une akathisie (instabilité psychomotrice), caractérisée par une instabilité subjectivement déplaisante ou dérangeante et un besoin de bouger, souvent accompagné d'une incapacité à rester en place, ni assis ni debout. Cet effet se manifeste généralement au cours des premières semaines de traitement. Il peut s'avérer néfaste d'augmenter la dose chez des patients présentant ces symptômes.

Thérapie électroconvulsive : Aucune étude clinique n'a été menée sur l'utilisation combinée de la thérapie électroconvulsive (TEC) et de la sertraline.

Rénal

Dysfonction rénale : La sertraline est largement métabolisée et son excrétion urinaire sous forme inchangée est une voie d'élimination mineure. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 mL/min) ou d'insuffisance rénale modérée à grave (clairance de la créatinine de 10 à 29 mL/min), les paramètres pharmacocinétiques après l'administration de doses multiples (ASC_{0-24} ou C_{max}) n'étaient pas significativement différents de ceux observés chez les témoins. Les demi-vies étaient similaires et aucune différence n'a été observée au niveau de la liaison aux protéines plasmatiques dans tous les groupes étudiés. Cette étude indique qu'étant donné la faible excrétion rénale de la sertraline, il n'est pas nécessaire d'ajuster sa posologie en fonction du degré d'insuffisance rénale.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Fertilité chez l'homme : Des données chez l'animal ont montré que certains ISRS peuvent affecter la qualité du sperme. Dans des rapports de cas chez l'humain, certains changements réversibles de la qualité du sperme ont été signalés avec l'emploi de certains ISRS. Aucune répercussion sur la fertilité humaine n'a été observée (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

- **Fonction sexuelle**

Dysfonction sexuelle : Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) peuvent occasionner des symptômes de dysfonction sexuelle. Il faut informer les patients que des symptômes de troubles sexuels prolongés ayant persisté malgré l'arrêt des ISRS ont été signalés (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de la sertraline pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. Elle ne doit donc pas être utilisée chez les femmes en âge de procréer ou les mères qui allaitent sauf si, de l'avis du professionnel de la santé, les avantages potentiels pour la patiente l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Les études observationnelles ont mis en évidence un risque accru (moins de 2 fois plus élevé) d'hémorragie post-partum à la suite d'une exposition à un ISRS, y compris la sertraline, particulièrement dans le mois précédant la naissance (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Saignements anormaux](#)).

L'exposition aux ISRS vers la fin de la grossesse pourrait entraîner un risque accru d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN). L'HPPN, dont la fréquence est de 1 à 2 naissances vivantes sur 1 000 dans la population générale, est associée à une morbidité et une mortalité néonatales importantes. Une étude cas-témoins rétrospective menée chez 377 femmes dont le nourrisson était né avec une HPPN et 836 femmes dont le nourrisson était né en bonne santé a permis d'établir que le risque d'apparition de l'HPPN était environ six fois plus grand chez les nourrissons exposés aux ISRS après la 20^e semaine de grossesse que chez ceux qui n'avaient pas été exposés à un antidépresseur pendant la grossesse. Une étude menée chez 831 324 nourrissons nés en Suède de 1997 à 2005 a révélé un rapport de risque d'HPPN de 2,4 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,2 à 4,3) lié à la prise signalée par la mère d'ISRS « au début de la grossesse » et de 3,6 (IC à 95 % : 1,2 à 8,3) lié à la prise signalée par la mère d'ISRS « au début de la grossesse » et à la prise « vers la fin de la grossesse » d'un ISRS qui avait été prescrit avant la grossesse.

Des rapports de pharmacovigilance indiquent, chez certains nouveau-nés exposés à la sertraline, aux ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) ou à d'autres

antidépresseurs plus récents vers la fin du troisième trimestre de la grossesse, des complications ayant nécessité une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde. Ces complications peuvent se produire immédiatement après l'accouchement. Les observations cliniques signalées comprenaient les suivantes : insuffisance respiratoire, cyanose, apnée, crises convulsives, instabilité de la température, difficultés à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperréflexie, tremblements, bougeotte, irritabilité et pleurs constants. Ces caractéristiques sont compatibles avec un effet toxique direct des ISRS (ou d'autres antidépresseurs plus récents), ou encore à un syndrome lié à l'arrêt du traitement. Il est à noter que dans certains cas, le portrait clinique correspond à un syndrome sérotoninergique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Inhibiteurs de la monoamine-oxydase](#)). Le professionnel de la santé traitant une femme enceinte par APO-SERTRALINE pendant le troisième trimestre de la grossesse doit considérer attentivement les risques et les avantages possibles de ce traitement (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Travail et accouchement : L'effet de la sertraline sur le travail et l'accouchement chez l'humain est inconnu.

7.1.2 Allaitement

On ignore si la sertraline est excrétée dans le lait maternel humain. La prudence est de mise, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : On n'a pas encore établi l'innocuité et l'efficacité d'APO-SERTRALINE chez les moins de 18 ans. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

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

7.1.4 Personnes âgées

En tout, 462 patients âgés (≥ 65 ans) atteints de maladie dépressive ont participé à des études thérapeutiques à doses multiples sur la sertraline. Le profil des effets indésirables chez les personnes âgées était comparable à celui observé chez les patients plus jeunes.

Les ISRS et les IRSN, y compris la sertraline, ont été associés à des cas d'hyponatrémie cliniquement significative chez les patients âgés, qui peuvent être exposés à un plus grand risque (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Hyponatrémie](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Dépression

Dans le cadre des programmes de développement clinique, le chlorhydrate de sertraline a été évalué chez 1 902 sujets atteints de dépression. Les événements indésirables les plus fréquemment observés associés à l'utilisation de la sertraline étaient les suivants : troubles gastro-intestinaux, y compris nausées, diarrhée/selles molles et dyspepsie; dysfonction sexuelle chez l'homme (principalement un retard d'éjaculation) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)); insomnie et somnolence; tremblements; augmentation de la transpiration et sécheresse de la bouche; et étourdissements. Dans l'étude contrôlée par placebo à doses fixes, l'incidence globale des effets secondaires était liée à la dose, la majorité étant survenue chez les patients traités par une dose de 200 mg.

Le taux d'abandon en raison d'événements indésirables était de 15 % chez 2 710 sujets ayant reçu la sertraline dans le cadre d'essais cliniques à doses multiples précédant la commercialisation. Les événements les plus fréquents (signalés par au moins 1 % des sujets) associés à l'arrêt du traitement comprenaient les suivants : agitation, insomnie, dysfonction sexuelle chez l'homme (principalement un retard d'éjaculation), somnolence, étourdissements, céphalées, tremblements, anorexie, diarrhée/selles molles, nausées et fatigue. Le [tableau 2](#) énumère les événements indésirables survenus à une fréquence de 1 % ou plus chez les patients traités par la sertraline qui ont participé à des essais contrôlés comparant la sertraline ayant fait l'objet d'un ajustement posologique avec un placebo pour le traitement de la dépression chez les adultes.

Tableau 2 – Événements indésirables apparus en cours de traitement : Incidence dans les essais cliniques contrôlés par placebo portant sur la dépression chez les adultes*

ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	SERTRALINE (n = 861)	PLACEBO (n = 853)
Troubles du système nerveux autonome		
Sécheresse de la bouche	16,3	9,3
Augmentation de la transpiration	8,4	2,9

ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	SERTRALINE (n = 861)	PLACEBO (n = 853)
Appareil cardiovasculaire		
Palpitations	3,5	1,6
Douleur dans la poitrine	1,0	1,6
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique		
Céphalées	20,3	19,0
Étourdissements	11,7	6,7
Tremblements	10,7	2,7
Paresthésie	2,0	1,8
Hypoesthésie	1,7	0,6
Secousses musculaires	1,4	0,1
Hypertonie	1,3	0,4
Troubles de la peau et des annexes cutanées		
Éruption cutanée	2,1	1,5
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	26,1	11,8
Diarrhée/selles molles	17,7	9,3
Constipation	8,4	6,3
Dyspepsie	6,0	2,8
Vomissements	3,8	1,8
Flatulence	3,3	2,5
Anorexie	2,8	1,6
Douleur abdominale	2,4	2,2
Augmentation de l'appétit	1,3	0,9
Troubles généraux		
Fatigue	10,6	8,1
Bouffées de chaleur	2,2	0,5
Fièvre	1,6	0,6

ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	SERTRALINE (n = 861)	PLACEBO (n = 853)
Dorsalgie	1,5	0,9
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Soif	1,4	0,9
Troubles de l'appareil locomoteur		
Myalgie	1,7	1,5
Troubles psychiatriques		
Insomnie	16,4	8,8
Dysfonction sexuelle chez l'homme (1)	15,5	2,2
Somnolence	13,4	5,9
Agitation	5,6	4,0
Nervosité	3,4	1,9
Anxiété	2,6	1,3
Bâillements	1,9	0,2
Dysfonction sexuelle chez la femme (2)	1,7	0,2
Troubles de la concentration	1,3	0,5
Troubles de l'appareil reproducteur		
Troubles menstruels (2)	1,0	0,5
Troubles de l'appareil respiratoire		
Rhinite	2,0	1,5
Pharyngite	1,2	0,9
Troubles des organes des sens		
Vision anormale	4,2	2,1
Acouphènes	1,4	1,1
Dysgueusie	1,2	0,7
Troubles de l'appareil urinaire		
Fréquence mictionnelle	2,0	1,2
Troubles de la miction	1,4	0,5

* Les effets signalés par au moins 1 % des patients traités par la sertraline sont inclus.

- (1) Proportion (%) chez les hommes seulement : 271 patients ont reçu la sertraline et 271 autres, un placebo. La dysfonction sexuelle chez l'homme peut être divisée selon les catégories suivantes : diminution de la libido, impuissance et retard d'éjaculation. Dans cet ensemble de données, les pourcentages d'hommes dans le groupe ayant reçu la sertraline et présentant ces troubles sont de 4,8 %, de 4,8 % et de 8,9 %, respectivement. Il convient de noter que dans la mesure où certains patients traités par la sertraline ont mentionné plus d'une catégorie de dysfonction sexuelle chez l'homme, l'incidence de chaque catégorie combinée est plus élevée que l'incidence de la catégorie générale de dysfonction sexuelle chez l'homme, dans laquelle chaque patient n'est comptabilisé qu'une seule fois.
- (2) Proportion (%) chez les femmes seulement : 590 patientes ont reçu la sertraline et 582 autres, un placebo.

Trouble panique

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo, 430 patients atteints de trouble panique ont été traités par la sertraline à des doses de 25 à 200 mg/jour. Pendant le traitement, la plupart des patients ont reçu des doses de 50 à 200 mg/jour. Les événements indésirables observés à une incidence d'au moins 5 % pour la sertraline et à une incidence au moins deux fois supérieure à celle observée chez les patients ayant reçu le placebo comprenaient les suivants : diarrhée, absence d'éjaculation (principalement un retard d'éjaculation), anorexie, constipation, diminution de la libido, agitation et tremblements.

Dans l'ensemble de la base de données sur l'innocuité portant sur le trouble panique, 14 % des patients ont abandonné le traitement en raison d'un événement indésirable. Les événements les plus fréquents ayant entraîné l'abandon du traitement étaient les nausées (2,6 %), l'insomnie (2,3 %), la somnolence (2,3 %) et l'agitation (2,1 %).

Trouble obsessionnel-compulsif

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo portant sur le TOC, les événements indésirables observés à une incidence d'au moins 5 % pour la sertraline et à une incidence au moins deux fois supérieure à celle observée chez les patients ayant reçu le placebo comprenaient les suivants : nausées, insomnie, diarrhée, diminution de la libido, anorexie, dyspepsie, absence d'éjaculation (principalement un retard d'éjaculation), tremblements et augmentation de la transpiration.

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur le TOC, 10 % des patients traités par la sertraline ont abandonné le traitement en raison d'un événement indésirable. Les événements les plus fréquents ayant entraîné l'abandon du traitement étaient les nausées (2,8 %), l'insomnie (2,6 %) et la diarrhée (2,1 %).

Incidence dans les essais cliniques contrôlés portant sur le trouble panique et le trouble obsessionnel-compulsif chez les adultes

Le [tableau 3](#) énumère les événements indésirables survenus à une fréquence de 2 % ou plus chez les patients traités par la sertraline qui ont participé à des essais contrôlés comparant la

sertraline à un placebo dans le traitement du trouble panique et du trouble obsessionnel-compulsif. Seuls les événements indésirables survenus à un taux plus élevé chez les patients traités par la sertraline que chez ceux ayant reçu un placebo sont inclus.

Tableau 3 – Événements indésirables apparus en cours de traitement : Incidence dans les essais cliniques contrôlés par placebo portant sur le trouble panique et le trouble obsessionnel-compulsif chez les adultes*

ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES	(Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable)			
	TROUBLE PANIQUE		TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF	
	Sertraline (n = 430)	Placebo (n = 275)	Sertraline (n = 533)	Placebo (n = 373)
Troubles du système nerveux autonome				
Sécheresse de la bouche	15	10	14	9
Augmentation de la transpiration	5	1	6	1
Appareil cardiovasculaire				
Palpitations	-	-	3	2
Douleur dans la poitrine	-	-	3	2
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique				
Tremblements	5	1	8	1
Paresthésie	4	3	3	1
Céphalées	-	-	30	24
Étourdissements	-	-	17	9
Hypertonie	-	-	2	1
Troubles de la peau et des annexes cutanées				
Éruption cutanée	4	3	2	1

	(Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable)			
ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES	TROUBLE PANIQUE		TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF	
	Sertraline (n = 430)	Placebo (n = 275)	Sertraline (n = 533)	Placebo (n = 373)
Troubles gastro-intestinaux				
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 généraux				
Fatigue	11	6	14	10
Bouffées de chaleur	3	1	2	1
Douleur	-	-	3	1
Dorsalgie	-	-	2	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Gain pondéral	-	-	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

ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES	(Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable)			
	TROUBLE PANIQUE		TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF	
	Sertraline (n = 430)	Placebo (n = 275)	Sertraline (n = 533)	Placebo (n = 373)
Rêves morbides	-	-	2	1
Troubles de l'appareil respiratoire				
Pharyngite	-	-	4	2
Troubles des organes des sens				
Acouphènes	4	3	-	-
Vision anormale	-	-	4	2
Dysgueusie	-	-	3	1
Troubles de l'appareil génito-urinaire				
Absence d'éjaculation (1)	19	1	17	2
Impuissance (2)	2	1	5	1

* Les événements signalés par au moins 2 % des patients traités par la sertraline sont inclus, à l'exception des événements suivants qui ont eu une incidence sur le placebo supérieure ou égale à celle de la sertraline [trouble panique] : céphalées, étourdissements, malaise, douleur abdominale, trouble respiratoire, pharyngite, flatulence, vision anormale, douleur, infection des voies respiratoires supérieures et rêves morbides. [TOC] : douleur abdominale, trouble respiratoire, dépression et amnésie.

- (1) - Principalement un retard d'éjaculation; proportion (%) chez les hommes seulement : Trouble panique : 216 patients ont reçu la sertraline et 134 autres, un placebo; TOC : 296 patients ont reçu la sertraline et 219 autres, un placebo.
- (2) Proportion (%) chez les hommes seulement : Trouble panique : 216 patients ont reçu la sertraline et 134 autres, un placebo; TOC : 296 patients ont reçu la sertraline et 219 autres, un placebo.

Autres événements observés lors de l'évaluation précédant la commercialisation du chlorhydrate de sertraline

Au cours de l'évaluation de la sertraline précédant sa commercialisation, des doses multiples de sertraline ont été administrées à 2 710 sujets. Les conditions et la durée d'exposition à la sertraline variaient considérablement, et comprenaient (dans les catégories qui se chevauchent) des études de pharmacologie clinique, des études ouvertes et à double insu, des études contrôlées et non contrôlées, des études menées chez des patients hospitalisés et ambulatoires, des études à doses fixes et d'ajustement posologique et des études pour des

indications autres que la dépression. Les événements indésirables associés à cette exposition ont été consignés par les investigateurs cliniques en utilisant leur propre terminologie. C'est pourquoi il n'est pas possible d'évaluer avec précision la proportion des patients qui ont présenté des événements indésirables sans d'abord les regrouper pour avoir un plus petit nombre de catégories d'événements normalisées.

Tous les événements sont inclus, à l'exception de ceux qui figurent déjà dans le tableau précédent ou dans la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), ainsi que ceux qui sont trop vagues pour être utiles.

Il faut souligner que bien que ces événements soient apparus en cours de traitement par la sertraline, ils pourraient ne pas avoir été causés par ce médicament.

Troubles du système nerveux autonome – peu fréquents : bouffées vasomotrices, mydriase, augmentation de la salivation, peau moite et froide; rares : pâleur.

Troubles cardiovasculaires – peu fréquents : vertiges posturaux, hypertension, hypotension, hypotension orthostatique, œdème, œdème déclive, œdème périorbitaire, œdème périphérique, ischémie périphérique, syncope, tachycardie; rares : douleur thoracique précordiale, douleur thoracique rétrosternale, aggravation de l'hypertension, infarctus du myocarde, varices.

Troubles des systèmes nerveux central et périphérique – fréquents : confusion; peu fréquents : ataxie, coordination anormale, démarche anormale, hyperesthésie, hyperkinésie, hypokinésie, migraine, nystagmus, vertige; rares : anesthésie locale, coma, convulsions, dyskinésie, dysphonie, hyporéflexie, hypotonie, ptose.

Troubles de la peau et des annexes cutanées – peu fréquents : acné, alopecie, prurit, éruption érythémateuse, éruption maculopapulaire, sécheresse de la peau; rares : éruption bulleuse, dermatite, érythème polymorphe, texture anormale des cheveux, hypertrichose, réaction de photosensibilité, éruption folliculaire, décoloration de la peau, odeur anormale de la peau, urticaire.

Troubles endocriniens – rares : exophtalmie, gynécomastie.

Troubles gastro-intestinaux – peu fréquents : dysphagie, éructation; rares : diverticulite, incontinence fécale, gastrite, gastro-entérite, glossite, hyperplasie des gencives, hémorroïdes, hoquet, saignements gastro-intestinaux, méléna, ulcère gastroduodéal hémorragique, proctite, stomatite, stomatite ulcéreuse, ténésme, œdème de la langue, ulcération de la langue.

Troubles généraux – fréquents : réaction allergique, allergie, asthénie; peu fréquents : malaise, œdème généralisé, frissons, diminution du poids, augmentation du poids; rares : distension abdominale, halitose, otite moyenne, stomatite aphteuse.

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition – rares : déshydratation, hypercholestérolémie, hypoglycémie.

Troubles de l'appareil locomoteur – peu fréquents : arthralgie, arthrose, dystonie, crampes musculaires, faiblesse musculaire; rares : hernie.

Troubles psychiatriques – peu fréquents : rêves anormaux, réaction d'agressivité, amnésie, apathie, délire, dépersonnalisation, dépression, aggravation de la dépression, labilité émotionnelle, euphorie, hallucinations, névrose, réaction paranoïde, tentative de suicide (y compris des idées suicidaires), grincement des dents, pensées anormales; rares : hystérie, somnambulisme, réactions de sevrage.

Troubles de l'appareil reproducteur – peu fréquents : dysménorrhée (2), saignements intermenstruels (2); rares : aménorrhée (2), balanoposthite (1), augmentation du volume des seins (2), douleur mammaire chez la femme (2), leucorrhée (2), ménorragie (2), vaginite atrophique (2).

(1) – Proportion (%) chez les hommes seulement : 1 005

(2) – Proportion (%) chez les femmes seulement : 1 705

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

Troubles des organes des sens – Peu fréquents : accommodation anormale, conjonctivite, diplopie, maux d'oreille, douleur oculaire, xérophtalmie; rares : larmoiement anormal, photophobie, anomalies du champ visuel.

Troubles de l'appareil urinaire – Peu fréquents : dysurie, œdème du visage, nycturie, polyurie, incontinence urinaire; rares : énurésie, oligurie, douleur rénale, rétention urinaire.

Épreuves de laboratoire – chez l'humain, de rares cas d'augmentations asymptomatiques des taux sériques de transaminases hépatiques (SGOT [ou AST] et SGPT [ou ALT]) à une valeur ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale ont été signalés (environ 0,6 % et 1,1 %, respectivement) en association avec l'administration de sertraline. La proportion de patients présentant ces hausses était plus élevée dans le groupe traité par la sertraline que dans le groupe ayant reçu le placebo. Ces augmentations des taux d'enzymes hépatiques sont généralement survenues entre la première et la neuvième semaine de traitement et ont rapidement diminué à l'arrêt du traitement.

Des résultats faussement positifs aux tests de dépistage urinaire des benzodiazépines par une méthode immunoenzymatique ont été signalés chez des patients prenant de la sertraline. Cela est dû au manque de spécificité des tests de dépistage. On peut s'attendre à obtenir des résultats faussement positifs pendant plusieurs jours après l'arrêt du traitement par la sertraline. Des tests de confirmation, comme une chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse, permettront de distinguer la sertraline des benzodiazépines.

Le traitement par la sertraline a été associé à de faibles augmentations moyennes des taux de cholestérol total (environ 3 %) et de triglycérides (environ 5 %).

Effet uricosurique – La sertraline est associée à une faible diminution moyenne du taux d'acide urique sérique (environ 7 %), sans importance clinique apparente.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Événements indésirables liés aux tendances suicidaires observés dans les essais cliniques portant sur le trouble dépressif majeur chez l'enfant

Dans l'analyse de l'innocuité provenant d'essais cliniques contrôlés menés auprès d'enfants et d'adolescents atteints d'un trouble dépressif majeur âgés de 6 à 17 ans, le nombre et le pourcentage de patients pour lesquels des tentatives de suicide ont été signalées étaient les mêmes pour le groupe traité par la sertraline (2 patients sur 189; 1,1 %) que pour le groupe sous placebo (2 patients sur 184; 1,1 %), alors que les taux d'événements de tentatives de suicide correspondants ont été de 1,1 % (2 tentatives chez 2 patients sur 189) chez les patients traités par la sertraline par rapport à 1,6 % chez les patients sous placebo (3 tentatives chez 2 patients sur 184). Pour la catégorie supplémentaire « autres événements possiblement liés à l'automutilation », qui comprend les idées suicidaires et les comportements autodestructeurs, comme le fait de s'infliger des coupures, les taux d'événements étaient de 2,1 % (4 événements chez 189 patients) chez les patients traités par la sertraline et de 0 % chez les patients sous placebo.

Dans l'ensemble, les taux totaux d'événements signalés pour les tentatives de suicide et les autres événements possiblement liés à l'automutilation sont les suivants : 3,2 % ou 6 patients sur 189 pour la sertraline par rapport à 1,6 % ou 3 patients sur 184 pour le placebo (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique, Lien potentiel avec des changements comportementaux et émotionnels, comprenant des comportements d'autodestruction](#)).

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Électrophysiologie cardiaque :

Dans le cadre d'une étude d'évaluation électrocardiographique à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et par témoin positif, avec permutation de trois groupes de sujets, la dose de sertraline (N = 50) a été augmentée graduellement sur 6 jours pour atteindre une dose cible de 200 mg 2 fois par jour (f.p.j.) administrée du jour 7 au jour 13, avec une dose unique de 200 mg le jour 14. Les données électrocardiographiques en série recueillies sur 24 heures le jour 14 ont montré un allongement de l'intervalle QTcF ($QTcF = QT/RR^{0,33}$) d'environ 6 à 10 ms, avec une différence maximale par rapport au placebo de la variation moyenne de l'intervalle QTcF par rapport au départ de 9,7 ms (IC à 90 % : 7,6-11,7) à l'évaluation ponctuelle effectuée après 4 heures. L'analyse du rapport exposition-réponse a démontré une relation positive statistiquement significative entre la variation de

l'intervalle QTcF par rapport au départ et les concentrations plasmatiques de sertraline. La C_{max} moyenne observée (234 ng/mL) à la dose suprathérapeutique de 200 mg 2 f.p.j. dans le cadre de cette étude est légèrement supérieure à la C_{max} moyenne de 190 ng/mL signalée pour la dose thérapeutique maximale recommandée de 200 mg après l'administration de doses 1 f.p.j.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les événements indésirables qui n'ont pas été mentionnés ci-dessus dont la survenue dans le temps a été associée à la sertraline et qui ont été signalés après sa mise en marché comprennent les suivants :

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

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

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

Troubles oculaires : cécité, cataracte, crise oculogyre

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite

Troubles hépatobiliaires : événements hépatiques

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactoïde, maladie sérique

Investigations : augmentation du temps de coagulation, allongement de l'intervalle QT

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète, hyperglycémie, hypoglycémie

Troubles de l'appareil locomoteur : contractions musculaires involontaires, syndrome de type lupus, trismus, fractures osseuses, rhabdomyolyse

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

Troubles psychiatriques : psychose

Troubles de l'appareil reproducteur : priapisme, galactorrhée

Troubles respiratoires : Pneumonie éosinophilique, hypertension pulmonaire

Troubles de la peau : œdème de Quincke, réactions cutanées graves comme le syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique, photosensibilité, autres troubles cutanés graves

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

Troubles vasculaires : vasculite

On n'a pas établi de lien de causalité entre le traitement par la sertraline et l'apparition de ces événements. Les caractéristiques cliniques des événements hépatiques (qui, dans la majorité des cas, semblaient réversibles après l'arrêt de la sertraline) survenant chez un ou plusieurs patients comprennent les suivants : augmentation des taux d'enzymes, augmentation du taux de bilirubine, hépatomégalie, hépatite, ictère, douleur abdominale, vomissements, insuffisance hépatique et décès. Des symptômes, comme des étourdissements, une paresthésie, des nausées, des céphalées, de l'anxiété, de la fatigue et une agitation, ont été signalés de façon spontanée après l'arrêt du traitement par la sertraline.

Effets indésirables suivant l'arrêt du traitement (ou la réduction de la dose)

Des effets indésirables ont été signalés lors de l'arrêt du traitement par la sertraline (particulièrement dans les cas de cessation brusque du traitement), notamment : étourdissements, rêves anormaux, perturbations sensorielles (y compris paresthésie et sensations de décharge électrique), agitation, anxiété, fatigue, confusion, céphalées, tremblements, nausées, vomissements, transpiration ou d'autres symptômes qui pourraient être cliniquement significatifs (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Symptômes liés à l'arrêt du traitement](#)).

Il faut surveiller l'apparition des symptômes décrits ci-dessus ou de tout autre symptôme. Il est recommandé, si possible, de réduire graduellement la dose sur plusieurs semaines plutôt que de cesser brusquement la prise du médicament. En cas de symptômes intolérables suivant la diminution de la dose ou l'arrêt du traitement, il faut rajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient. En général, ces événements sont spontanément résolutifs. Des symptômes associés à l'arrêt du traitement ont également été signalés avec d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Symptômes liés à l'arrêt du traitement](#)).

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](#)

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool

APO-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 d'APO-SERTRALINE et d'alcool chez des sujets déprimés ou atteints du trouble panique ou du TOC; cette association n'est donc pas recommandée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Bêtabloquants	T	On n'a pas fait l'essai d'APO-SERTRALINE chez des hypertendus traités par un bêtabloquant. On a évalué l'effet d'APO-SERTRALINE sur l'action β -adrénergique de l'aténolol au cours d'une étude croisée comparative avec placebo, menée chez des volontaires sains. La DC ₂₅ 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 APO-SERTRALINE et les sujets	Les données laissent présumer qu'APO-SERTRALINE n'altère pas l'effet β bloquant de l'aténolol; aucun ajustement de la posologie n'est donc nécessaire.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		ayant reçu un placebo.	
Cimétidine	EC	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 d'APO-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 de premier passage de la sertraline avec une hausse possible des effets indésirables associés au médicament.
Médicaments agissant sur le SNC	EC	APO-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.	On n'a pas évalué de façon systématique les risques associés à l'administration d'APO-SERTRALINE en concomitance avec d'autres médicaments du SNC. On recommande de faire preuve de prudence quand on doit administrer APO-SERTRALINE en concomitance avec un médicament de ce type.
Diazépam	EC	Au cours d'une étude comparative avec placebo, menée à double insu chez des volontaires sains, on a comparé le devenir d'une dose de diazépam administré par voie intraveineuse, avant et après l'administration	On ne connaît pas la portée clinique de ces observations.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		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.	
Digoxine	EC	Dans un essai comparatif avec placebo, mené en mode parallèle chez des volontaires sains (10 sujets par groupe), l'administration d'APO-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.	Aucun ajustement posologie n'est nécessaire.
Médicaments ayant un effet sur la fonction plaquettaire (p. ex. warfarine, AINS, AAS et autres anticoagulants)	EC	La prise concomitante d'un AINS, d'AAS ou d'autres anticoagulants peut potentialiser le risque d'hémorragie. Des effets anticoagulants différents, y compris plus de saignement, ont également été rapportés quand un ISRS ou un IRSN	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

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		<p>était administré avec la warfarine. Au cours d'une étude comparative avec placebo, menée chez des hommes sains, on a mesuré l'ASC₀₋₁₂₀ du temps de prothrombine après l'administration d'une seule dose de warfarine (0,75 mg/kg), avant et après l'administration d'un placebo ou de sertraline (dose finale : 200 mg/jour) jusqu'à l'obtention de l'état d'équilibre. Avec la sertraline, on a observé une hausse moyenne statistiquement significative du temps de prothrombine de 8 % par rapport à la valeur initiale, comparativement à une baisse de 1 % avec le placebo.</p> <p>Comparativement au groupe témoin, le retour à la normale du temps de prothrombine dans le groupe sertraline a été retardé.</p>	<p>traités par la warfarine (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Saignements anormaux). Étant donné que la sertraline se lie fortement aux protéines plasmatiques, la concentration plasmatique d'autres médicaments fortement liés, administrés en concomitance peut être modifiée, ce qui risque d'entraîner des effets indésirables.</p> <p>Réciproquement, le déplacement de la sertraline liée aux protéines par d'autres médicaments à forte affinité peut entraîner des effets indésirables.</p>
<p>Médicaments métabolisés par l'isozyme P450 2D6 (p. ex. antidépresseurs tricycliques, ainsi que la propafénone et le</p>		<p>De nombreux antidépresseurs inhibent l'isozyme 2D6 du cytochrome P450 (débrisoquine-hydroxylase); par conséquent, son inhibition peut entraîner</p>	<p>L'administration concomitante d'APO-SERTRALINE et d'un médicament métabolisé sous la médiation de P450 2D6 peut nécessiter l'administration de doses plus faibles du médicament</p>

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
flécaïnide, deux anti-arythmiques de la classe Ic)		<p>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. 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 d'APO-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 APO-SERTRALINE a été administré en concomitance et à 380 % quand l'autre ISRS a été administré. Dans la seconde étude</p>	<p>administré en concomitance. En outre, quand on interrompt l'administration d'APO-SERTRALINE, il peut être nécessaire d'augmenter la dose du médicament pris en concomitance.</p>

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		<p>comparant APO-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 APO-SERTRALINE et de 421 % avec l'autre ISRS. Ces résultats nous montrent que l'effet d'APO-SERTRALINE est nettement moins marqué que celui des deux autres ISRS auxquels on l'a comparé.</p>	
Médicaments métabolisés par l'isozyme P450 3A4	EC	<p>Au cours de deux études distinctes menées <i>in vivo</i> 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.</p>	<p>Il semble donc peu probable, d'après les données, que la sertraline exerce une inhibition d'importance clinique sur l'isozyme 3A4 du cytochrome P450.</p>
Médicaments agissant sur les électrolytes (p. ex. diurétiques de l'anse, thiazidiques et	T		<p>Le traitement par APO-SERTRALINE est à proscrire chez les patients qui prennent des médicaments pouvant perturber</p>

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
apparentés; laxatifs et lavements; amphotéricine B; et corticostéroïdes à fortes doses)			l'équilibre électrolytique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).
Hypoglycémiant	É	<p>On n'a pas effectué d'essais cliniques comparatifs sur l'administration d'APO-SERTRALINE à des diabétiques qui prennent de l'insuline ou un hypoglycémiant oral.</p> <p>Au cours d'un essai comparatif avec placebo mené chez des volontaires sains, l'administration d'APO-SERTRALINE pendant 22 jours (pour les 13 derniers jours, la dose d'APO-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 1 000 mg.</p> <p>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</p>	<p>On recommande de surveiller étroitement la glycémie des patients qui prennent APO-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, Endocrinien/métabolisme, Diabète ou déséquilibre glycémique).</p>

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		<p>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 APO-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 d'APO-SERTRALINE n'a pas été clairement établie.</p>	
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase	É		Voir 2 CONTRE-INDICATIONS .
Lithium	T	<p>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.</p>	<p>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.</p>

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Métamizole ¹		L'administration de sertraline avec du métamizole peut entraîner une baisse de la concentration plasmatique de la sertraline et, de ce fait, une diminution possible de son efficacité clinique.	La prudence est de rigueur. Les professionnels de la santé doivent surveiller la réponse clinique et/ou la concentration plasmatique de la sertraline et faire tout ajustement posologique qui s'impose.
Phénytoïne	T	On n'a pas complètement cerné les effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'une telle association.	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.
Pimozide	EC	<p>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.</p> <p>Pour des raisons d'ordre éthique, il n'est pas possible de mener des essais au cours desquels les doses administrées seraient plus élevées.</p> <p>Étant donné qu'aucun essai n'a porté sur la dose maximale recommandée de pimozide (12 mg), les</p>	<p>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. 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 d'APO-SERTRALINE et de pimozide est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).</p>

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		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.	
<p>Médicaments qui allongent l'intervalle QTc</p> <ul style="list-style-type: none"> - antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procainamide, disopyramide); - antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, ibutilide, dronedarone); - antiarythmiques de classe IC (p. ex. flécaïnide, propafénone); - antipsychotiques (chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone); - antidépresseurs (p. ex. citalopram, fluoxétine, venlafaxine), antidépresseurs tricycliques/tétracycliques (p. ex. amitriptyline, imipramine, maprotiline); 	T	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.	Il est déconseillé de prendre de la sertraline avec des agents dont l'effet d'allongement de l'intervalle QT a été nettement démontré.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
<ul style="list-style-type: none"> - opiacés (p. ex. méthadone); - antibiotiques de la famille des macrolides et analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, télithromycine, tacrolimus); - quinolones (p. ex. moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine); - antipaludéens (p. ex. quinine, chloroquine); - antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole, fluconazole, voriconazole); - dompéridone; - antagonistes du récepteur de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) (p. ex. dolasétron, ondansétron); - inhibiteurs de tyrosine kinase (p. ex. vandétanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib); - inhibiteurs de l'histone 			

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
<p>désacétylase (p. ex. vorinostat);</p> <p>- agonistes des récepteurs bêta-2-adrénergiques (p. ex. salmétérol, formotérol)</p>			
<p>Médicaments sérotoninergiques (p. ex. almotriptan, sumatriptan, rizatriptan, naratriptan ou zolmitriptan, amphétamines, 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)</p>	É	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p>	<p>Le médecin doit donc se montrer circonspect au moment de faire une telle substitution, particulièrement quand il s'agit d'un médicament à longue durée d'action. On n'a pas déterminé la durée de la période de repos thérapeutique qui devrait séparer la substitution d'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS), d'un antidépresseur tricyclique, etc. à un autre.</p> <p>S'il est justifié d'un point de vue clinique d'administrer un triptan, des antidépresseurs tricycliques ou d'autres médicaments exerçant une action sérotoninergique en concomitance avec APO-SERTRALINE, il faut exercer une surveillance étroite des patients afin de déceler toute manifestation indésirable immédiate ou à long terme.</p>

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Les aliments semblent augmenter la biodisponibilité d'environ 40 %. Il est recommandé d'administrer APO-SERTRALINE avec les repas (voir [4.4 Administration](#)).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Millepertuis

Comme avec les autres ISRS, des interactions pharmacodynamiques peuvent survenir entre APO-SERTRALINE et le millepertuis, une herbe médicinale. Ces interactions risquent d'entraîner une augmentation des effets indésirables.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mode d'action de la sertraline serait lié à sa capacité à inhiber le recaptage neuronal de la sérotonine. Elle n'a que des effets très faibles sur le recaptage neuronal de la norépinéphrine et de la dopamine. Aux doses cliniques, la sertraline bloque l'absorption de la sérotonine dans les plaquettes humaines.

Comme la plupart des antidépresseurs efficaces sur le plan clinique, la sertraline régule à la baisse les récepteurs de la norépinéphrine et de la sérotonine dans le cerveau chez l'animal. Dans les études sur la liaison aux récepteurs, la sertraline n'a manifesté aucune affinité significative pour les sites de liaison adrénergiques (α_1 , α_2 et β), cholinergiques, dopaminergiques, histaminergiques, sérotoninergiques (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₂) et du GABA ou de la benzodiazépine.

Dans le cadre d'études contrôlées par placebo menées chez des volontaires en bonne santé, le chlorhydrate de sertraline n'a pas entraîné de sédation et n'a pas interféré avec la fonction psychomotrice.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Après l'administration orale de doses multiples de 200 mg une fois par jour, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne de la sertraline est de 0,19 µg/mL et a été atteinte en 6 à 8 heures après l'administration de la dose. L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps est de 2,8 mg•h/L. Les aliments semblent augmenter la biodisponibilité d'environ 40 %. Il est recommandé d'administrer APO-SERTRALINE avec les repas. Pour la desméthylsertraline, la C_{max} est de 0,14 µg/mL, la demi-vie de 65 heures et l'aire sous la courbe de 2,3 mg•h/L. Après l'administration orale d'une dose unique ou de doses multiples de 50 à 400 mg/jour une fois par jour, la demi-vie d'élimination terminale moyenne

est d'environ 26 heures. La proportionnalité linéaire de la dose a été démontrée dans la fourchette posologique clinique de 50 à 200 mg/jour.

Distribution

Chez l'humain, environ 98 % de la sertraline est liée aux protéines plasmatiques. Les interactions entre la sertraline et d'autres médicaments fortement liés aux protéines n'ont pas fait l'objet d'une évaluation complète (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Métabolisme

La sertraline est largement métabolisée en N-desméthylsertraline, qui présente une activité pharmacologique négligeable. La sertraline et la N-desméthylsertraline subissent toutes deux une désamination oxydative et une réduction, une hydroxylation et une glucuronocouplage subséquentes.

Élimination

L'excrétion biliaire des métabolites est importante.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées**

La pharmacocinétique de la sertraline elle-même semble être similaire chez les jeunes sujets et les sujets âgés. Les concentrations plasmatiques de N-desméthylsertraline sont 3 fois plus élevées chez les personnes âgées après l'administration de doses multiples, mais la signification clinique de cette observation n'est pas connue.

- **Sexe**

Les analyses des effets du sexe sur les résultats ne semblaient pas indiquer de différences au niveau des réponses en fonction du sexe.

- **Insuffisance hépatique**

La pharmacocinétique de la sertraline chez les patients présentant une dysfonction hépatique importante n'a pas été établie (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

- **Insuffisance rénale**

La pharmacocinétique de la sertraline chez les patients présentant une dysfonction hépatique importante n'a pas été établie (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C à 30 °C). Protéger les emballages de doses unitaires de l'humidité excessive.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune manipulation particulière n'est requise pour ce produit.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

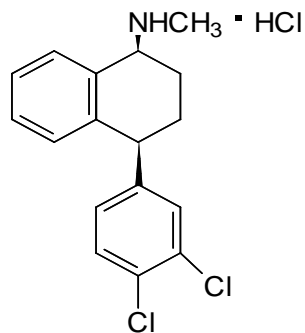
Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de sertraline

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{17}H_{17}NCl_2 \cdot HCl$, 342,7 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de sertraline est une poudre cristalline blanche à blanc cassé, légèrement soluble dans l'eau et l'alcool isopropylique, très légèrement soluble dans l'acide chlorhydrique en solution aqueuse à 0,1 N, pratiquement insoluble dans l'hydroxyde de sodium en solution aqueuse à 0,1 N, peu soluble dans l'éthanol et soluble dans le chloroforme.

Point de fusion : 243 à 245 °C.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Trouble panique

Résumé des données démographiques des patients atteints de trouble panique ayant participé aux essais cliniques : Quatre essais cliniques contrôlés par placebo ont été réalisés afin d'évaluer l'efficacité de la sertraline (capsules de chlorhydrate de sertraline) dans le traitement du trouble panique : deux études à doses variables et deux études à doses fixes.

Résultats des études sur le trouble panique : À la dernière semaine de traitement (semaine 10 ou 12), les deux études à doses variables et l'une des études à doses fixes ont montré des différences statistiquement significatives par rapport au placebo en faveur de la sertraline en ce qui concerne la variation moyenne du nombre total de crises de panique avérées (analyse selon la méthode de la dernière observation reportée) par rapport au début de l'étude. Étant donné que les études à doses variables avaient un protocole identique, les données de ces évaluations peuvent être regroupées. Le nombre moyen de crises de panique avérées au début de l'étude était de 6,2/semaine (n = 167) dans le groupe traité par la sertraline et de 5,4/semaine dans le groupe sous placebo (n = 175). À la semaine 10 (analyse selon la méthode de la dernière observation reportée), les variations moyennes par rapport au début de l'étude étaient de -4,9/semaine dans le groupe traité par la sertraline et de -2,5/semaine dans le groupe sous placebo. La proportion de patients n'ayant pas eu de crise de panique à l'évaluation finale était de 57 % dans le groupe sous placebo et de 69 % dans le groupe traité par la sertraline. La dose quotidienne moyenne administrée à la dernière semaine de traitement était d'environ 120 mg (intervalle : 25 à 200 mg) dans les études à doses variables. Aucune relation dose-dépendance claire n'a été démontrée dans la fourchette posologique de 50 à 200 mg/jour évaluée dans le cadre des études à doses fixes.

Trouble obsessionnel-compulsif

Résumé des données démographiques des patients atteints de trouble obsessionnel-compulsif ayant participé aux essais cliniques

Cinq essais cliniques contrôlés par placebo, menés chez des adultes et d'une durée de 8 à 16 semaines, ont été réalisés afin d'évaluer l'efficacité de la sertraline dans le traitement du trouble obsessionnel-compulsif : quatre études à doses variables (50 à 200 mg/jour) et une étude à doses fixes (50, 100 et 200 mg/jour).

Résultats des études sur le trouble obsessionnel-compulsif

Les résultats de trois des quatre études à doses variables et des groupes ayant reçu les doses de 50 et de 200 mg de l'étude à doses fixes ont montré une différence par rapport au placebo, en faveur de la sertraline, en ce qui concerne les variations moyennes entre le début et la fin de l'étude des résultats obtenus à l'échelle de TOC Yale-Brown ou à l'échelle de TOC du National Institute of Mental Health (analyse selon la méthode de la dernière observation reportée). Aucune relation dose-dépendance claire n'a été démontrée dans la fourchette posologique de 50 à 200 mg/jour évaluée dans le cadre des études à doses fixes. Dans les études à doses variables, la dose quotidienne moyenne administrée à la dernière semaine de traitement variait de 124 à 180 mg.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative, à dose unique et à double permutation visant à comparer APO-SERTRALINE en capsules à 100 mg à ZOLOFT (Pfizer Canada Inc.) en capsules à

100 mg a été menée chez des sujets de sexe masculin en bonne santé et à jeun. Les résultats obtenus chez les 23 sujets qui ont terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous.

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Sertraline (1 x 100 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	677 718 (35)	660 697 (34)	102,6	99,0-106,4
ASC _{0-72 h} (ng•h/mL)	648 682 (33)	635 663 (31)	102,1	98,4-105,9
ASC _I (ng•h/mL)	732 774 (35)	717 754 (33)	102,1	98,6-105,7
C _{max} (ng/mL)	26,0 27,5 (37)	27,0 28,8 (39)	96,8	91,5-102,3
T _{max} ³ (h)	7,52 (29)	6,52 (22)		
T _{1/2} ³ (h)	21,0 (17)	20,6 (16)		

¹ APO-SERTRALINE (chlorhydrate de sertraline) en capsules à 100 mg (Apotex Inc.).

² ZOLOFT^{MD} (chlorhydrate de sertraline) en capsules à 100 mg (Pfizer Canada Inc.).

³ Exprimés sous forme de moyenne arithmétique (% de CV).

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë : chez la souris et le rat

Tableau 5 – Études de toxicité aiguë menées chez la souris et le rat après administration orale et intrapéritonéale du médicament

Espèce	Sexe	DL ₅₀ (mg de sertraline base/kg)		Mortalité maximale (h)	
		Voie orale	Voie intrapéritonéale	Voie orale	Voie intrapéritonéale

Espèce	Sexe	DL ₅₀ (mg de sertraline base/kg)		Mortalité maximale (h)	
		Voie orale	Voie intrapéritonéale	Voie orale	Voie intrapéritonéale
Souris	M	548 (495-612)	73 (66-79)	2 ¼	1
	F	419 (371-465)		1 ¾	
Rat	M	1 591 (1 348-1 847)	79 (70-90)	24	24
	F	1 327 (1 071-1 562)		4,5	

Les signes de toxicité observés chez la souris et le rat traités par voie orale et par voie intrapéritonéale comprenaient les suivants : hyperactivité, convulsions, dépression, faiblesse, diminution de la consommation d'aliments et inhibition du gain pondéral. L'administration orale chez la souris et le rat a donné lieu à de l'exophtalmie, des selles molles et une respiration laborieuse. Des rats ayant reçu des doses par voie orale ont également présenté une salivation marquée. L'administration orale aiguë n'a produit aucun résultat pathologique macroscopique. D'autre part, l'administration intrapéritonéale aiguë a causé une adhérence des intestins ou du pancréas au foie chez 2 souris mâles sur 10 et des adhérences du lobe hépatique qui étaient liées à la dose chez le rat.

On a également administré des doses uniques de 10, 20, 30 et 50 mg de sertraline base/kg par voie orale (en capsules) à deux chiens Beagles femelles à chaque dose. À la concentration la plus faible, les chiens, hormis une mydriase et une anorexie, étaient asymptotiques. À des doses plus élevées, on a observé une augmentation de la salivation, des tremblements et des secousses, ainsi qu'une mydriase et une anorexie. Aucun des chiens, quelle que soit la dose, n'a présenté de stimulation motrice, de tournis ou de stéréotypie. L'anorexie a duré de 12 à 15 heures, mais les chiens ont recommencé à s'alimenter le lendemain du traitement à la fin de la journée et se sont rétablis sans incident.

Toxicité chronique/oncogénicité : chez la souris, le rat et le chien

Tableau 6 – Toxicité à long terme et oncogénicité

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS				
Étude menée chez la souris après ajout du médicament à la nourriture et d'une durée de 36 jours									
Souris CD-1	Alimentaire	0	10/sexe	36 jours	Concentrations sériques du médicament et du métabolite déméthylé liées au médicament				
		10			Concentration sérique (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 trois animaux ayant reçu la dose moyenne et chez un animal ayant reçu la dose élevée. Une dégénérescence graisseuse est survenue dans le foie de 8 mâles sur 10 ayant reçu la dose élevée comparativement à 3 mâles témoins sur 10. D'après ces résultats, des doses quotidiennes de chlorhydrate de sertraline base à 10, 20 et 40 mg/kg ont été proposées pour l'étude du médicament									

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					ajouté à la nourriture d'une durée de 2 ans.
Étude menée chez la souris après ajout du médicament à la nourriture et d'une durée de 2 ans					
Souris CD-1	Alimentaire	0 10 20 40	50/sexe	24 mois	La survie des femelles traitées par le médicament était légèrement inférieure à celle du groupe témoin. Des adénomes broncho-alvéolaires sont survenus chez 9 femelles sur 49 ayant reçu la faible dose, 1 femelle sur 50 ayant reçu la dose moyenne et 12 femelles sur 50 ayant reçu la dose élevée comparativement à 6 femelles sur 50 et 2 femelles sur 50 des deux groupes témoins. Des adénomes hépatocellulaires ont été observés chez 8 mâles sur 50 ayant reçu la faible dose, 8 mâles sur 50 ayant reçu la dose moyenne et 12 mâles sur 50 ayant reçu la dose élevée comparativement à 3 mâles sur 50 et 4 mâles sur 50 dans les deux groupes témoins. Ces tumeurs étaient bénignes et le type apparaissait généralement spontanément dans cette souche de souris. On n'a observé aucune augmentation liée au traitement des tumeurs malignes spécifiques aux tissus ou de l'ensemble des tumeurs malignes.
Étude menée chez le rat après administration orale du médicament et d'une durée de 16 jours					
Rats Sprague-Dawley	Gavage	0 40 80 160	5/sexe	16 jours	Anorexie et inhibition transitoire du gain pondéral; ce dernier effet était élevé chez les femelles ayant reçu la dose élevée. Augmentation du poids du foie liée à la dose en raison de l'induction des enzymes microsomiales; dégénérescence centrolobulaire à toutes les doses et taux de SGPT et de SGOT légèrement élevé à la dose de 160 mg/kg seulement.

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS					
					40	M	Moyenne	0,70	0,20	0,32
							± É-T	0,11	0,06	0,18
						F	Moyenne	0,42	0,33	0,92
							± É-T	0,14	0,05	0,28
					10	M	Moyenne	0,25	0,10	0,10
							± É-T	0,10	0,03	0,03
						F	Moyenne	0,19	0,14	0,27
							± É-T	0,06	0,03	0,08
Augmentations du poids absolu et du poids relatif du foie liées à la dose en raison de l'induction des enzymes microsomales; augmentations associées à une hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire; dégénérescence graisseuse centrolobulaire légère observée chez 10 mâles sur 15 et 1 femelle sur 10 à la dose de 80 mg/kg.										
Étude menée chez le rat après ajout du médicament à la nourriture et d'une durée de 2 ans										
Rats Long-Evans	Alimentaire	0 10 20 40	65/sexe	24 mois	<u>Sacrifice intérimaire (15/sexe) à 6 mois</u> : Le poids des reins et le poids corporel avaient augmenté. Augmentation du poids absolu et du poids relatif moyens du foie chez les mâles et les femelles à la dose élevée, et chez les femelles à la dose moyenne. <u>Sacrifice à 2 ans</u> : Les décès étaient liés à la dose; l'inhibition du gain pondéral était liée à la dose chez les mâles et n'était présente qu'à la dose élevée chez les femelles. De légères					

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>hausse de l'activité de la 5'-nucléotidase (5'NT) sérique ont été observées dans les groupes ayant reçu les doses élevée et moyenne tout au long de l'étude.</p> <p>Augmentation des rapports poids du foie et du rein/poids corporel. Ces effets sont considérés comme étant liés à l'induction des enzymes métabolisant le médicament.</p> <p>Des hépatocytes présentant de grosses vacuoles transparentes contenant des graisses ont été observés. Le nombre d'animaux affectés dans les groupes était lié à la dose chez les femelles, mais la distribution était plus erratique chez les mâles. Aucun signe de nécrose ou de réponse inflammatoire n'a été observé.</p> <p>Aucun effet lié au traitement n'a été observé sur le nombre d'animaux porteurs de tumeurs, ni sur le total des tumeurs malignes ou le total des tumeurs bénignes, quel que soit le sexe. On n'a donc décelé aucun signe de potentiel oncogène.</p>
Étude de toxicologie spéciale menée chez le rat après administration du médicament par voie intraveineuse					
Rats Sprague-Dawley	i.v.	0 0,125 0,250 0,500	10/sexe	15 jours 16 jours 17 jours 18 jours	On a observé une hémoglobinurie décelable seulement par bandelette réactive, 5 minutes à peine après l'injection; c'est la seule observation pathologique clinique liée au traitement et elle n'était pas liée à la dose. C'est un effet analogue aux effets hémolytiques <i>in vitro</i> du chlorhydrate de sertraline aux concentrations utilisées dans le cadre de cette étude, c.-à-d. 0,125; 0,25 et 0,5 mg/mL. Aucune hémolyse n'a été décelée <i>in vitro</i> lorsque des globules rouges ont été exposés au chlorhydrate de sertraline à 0,005 mg/mL. Des études <i>in vitro</i> ont également démontré l'incompatibilité (aspect trouble) du plasma exposé à des volumes égaux de chlorhydrate de sertraline à

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					0,25 et 0,5 mg/mL. Ces données semblent indiquer que les solutions intraveineuses de chlorhydrate de sertraline devraient être administrées en goutte-à-goutte plutôt que par injection en bolus. Au total, 3 rats ayant reçu la dose élevée et 12 rats témoins ont présenté une hémorragie périvasculaire ou une périvasculite chronique au point d'injection dans la queue.
Étude menée chez le jeune rat après administration orale du médicament					
Rats Sprague-Dawley	Gavage	0 10 40 80	30/sexe	Du jour 21 après la naissance au jour 56 après la naissance avec phase de rétablissement sans médicament jusqu'au jour 196 après la naissance .	L'administration de 80 mg/kg de sertraline à des mâles et des femelles les jours 21 à 56 après la naissance a entraîné une déshydratation, une chromorhinorrhée et une diminution du gain pondéral moyen. De plus, des râles, une posture voûtée, une diminution de la consommation alimentaire et deux morts précoces (plus une euthanasie précoce en raison d'un mauvais état de l'animal) sont également survenus chez des rats mâles ayant reçu une dose de 80 mg/kg/jour. Des diminutions du poids du cerveau ont été observées chez les animaux mâles traités autour du jour 140 après la naissance. Des retards de la maturation sexuelle sont survenus chez les mâles (80 mg/kg/jour) et les femelles (≥ 10 mg/kg/jour). Malgré ce résultat, il n'y avait aucun effet lié à la sertraline sur d'autres poids d'organes, sur l'accouplement et la fertilité, sur la motilité ou la concentration des spermatozoïdes chez les mâles ni sur les paramètres d'évaluation liés à la reproduction chez les femelles (cycle œstral, accouplement et fertilité ou paramètres ovariens et utérins). Aucun effet lié à la sertraline n'a été observé sur les paramètres liés au comportement (apprentissage et mémoire, réponse de sursaut au bruit et activité locomotrice) chez les mâles, tandis qu'une diminution de la réponse de sursaut au bruit est survenue chez les femelles aux doses de 40 et 80 mg/kg/jour. Aucun effet lié à la sertraline n'a été observé sur le poids du cerveau chez les

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS		
					femelles, sur la longueur du fémur chez les mâles ou les femelles, sur la nécropsie macroscopique ou les observations microscopiques à n'importe quelle dose. Chez les jeunes mâles, la dose sans effet nocif observé (DSENO) pour la toxicité générale était de 40 mg/kg/jour (ce qui correspond à une C _{max} de 262 ng/mL et une ASC _{0-t} à 3 170 ng•h/mL le jour 56 après la naissance). Chez les jeunes femelles, la DSENO n'a pas pu être établie en se basant sur les retards de la maturation sexuelle survenus à une dose ≥ 10 mg/kg. Tous les effets susmentionnés attribués à l'administration de sertraline ont disparu à un moment donné pendant la phase de rétablissement sans médicament de l'étude.		
Étude menée chez le chien après administration orale du médicament et d'une durée de 7 jours							
Beagle	Orale (capsule)	0	2 mâles	7 jours	Légère anorexie, perte de poids corporel et faiblesse des pattes arrière à la dose élevée. Les concentrations plasmatiques du médicament semblaient indiquer une bonne absorption orale.		
		15			Concentrations plasmatiques du médicament 3 heures après l'administration des doses les jours 1 et 7		
		45					
					Concentration plasmatique (mcg/mL)		
		Dose (mg/kg/jour)			Chien n°	Jour 1	Jour 7
		45			832255	2,28	2,48
	832259	2,04	0,82				
15	832258	1,12	0,13				

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					832260 0,42 0,68
					Des pertes apparentes de petits lymphocytes provenant du thymus ont été observées. On a également observé une déplétion lymphoïde dans la rate, les ganglions lymphatiques mésentériques et l'iléon chez un chien ayant reçu la dose élevée.
Étude menée chez le chien après administration orale du médicament et d'une durée de 14 jours					
Beagle	Orale (capsules)	0 40 80 160	1/sexe	14 jours	Anorexie liée à la dose et perte de poids corporel. Augmentation du taux de phosphatase alcaline sérique à la dose élevée et du taux de SGPT chez les femelles ayant reçu la dose élevée. Déplétion de petits lymphocytes de la rate chez les mâles ayant reçu la dose de 80 mg et de petits lymphocytes de la rate et de l'iléon chez les mâles ayant reçu la dose élevée.
Étude menée chez le chien après administration orale du médicament et d'une durée de 3 mois					
Beagle	Orale (capsule)	0 10 40 80	3/sexe	3 mois	Stimulation du SNC liée à la dose au cours de la première semaine ou des deux semaines de traitement. Un animal ayant reçu la dose élevée est décédé de convulsions 5,5 heures après l'administration du médicament le premier jour du traitement. La nécropsie de cet animal a révélé une congestion généralisée et une déplétion lymphoïde du thymus, de la rate et des ganglions lymphatiques mésentériques concordant avec la cause de la mort. Des valeurs élevées du taux de phosphatase alcaline ont été mesurées chez tous les chiens du groupe ayant reçu la dose élevée et chez 2 mâles et 2 femelles du groupe ayant reçu la dose moyenne. L'augmentation du taux de phosphatase alcaline, accompagnée d'une tendance à l'augmentation du poids du foie, reflète la capacité du chlorhydrate de sertraline à induire les enzymes métabolisant le médicament à des doses de

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					40 et 80 mg/kg. De légères augmentations du taux de SGPT chez les animaux ayant reçu la dose élevée n'ont pas été associées à des modifications histopathologiques.
Étude menée chez le chien après administration orale du médicament et d'une durée de 6 mois					
Beagle	Orale (capsule)	0 10 30 90	4/sexe	6 mois	Des signes cliniques prononcés de stimulation du SNC ont été observés à la dose élevée; ils ont diminué d'intensité ou ont complètement disparu après 1 à 2 semaines d'administration. À la dose de 90 mg/kg, l'augmentation du poids absolu et du poids relatif du foie, une prolifération du réticulum endoplasmique lisse et une légère augmentation du taux de phosphatase alcaline sérique concordent tous avec la capacité d'induction enzymatique du chlorhydrate de sertraline. Cela a été démontré par un raccourcissement de la demi-vie plasmatique de l'antipyrine à la dose élevée seulement (30 minutes comparativement à 54 minutes). Quelques chiens ayant reçu la dose de 30 mg/kg ont présenté de légères augmentations sporadiques du taux de phosphatase alcaline. Certains chiens ayant reçu la dose élevée n'ont présenté que des augmentations du taux de SGPT. L'hyperplasie légère des canaux biliaires décelée chez deux mâles ayant reçu la dose élevée pourrait être liée au médicament; toutefois, cette lésion est parfois observée chez les chiens Beagles témoins.
Étude menée chez le chien après administration orale du médicament et d'une durée de 1 an					
Beagle	Orale	0	4/sexe	1 an	Des incidences liées à la dose de signes cliniques touchant les systèmes nerveux central et autonome ont été observées au

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS	
	(capsule)	10 30 90			<p>cours des premières semaines de l'étude.</p> <p>Des hausses légères à modérées de l'activité de la phosphatase alcaline sérique sont survenues chez 1 chien sur 8 ayant reçu la faible dose, 4 chiens sur 8 ayant reçu la dose moyenne et 7 chiens sur 8 ayant reçu la dose élevée. Les taux de SGPT avaient augmenté chez 2 animaux sur 8 ayant reçu la dose élevée. Les rapports poids du foie/poids corporel avaient augmenté chez les mâles (25 %) et les femelles (32 %) ayant reçu la dose élevée, et chez les femelles (25 %) ayant reçu la dose moyenne. Le chlorhydrate de sertraline a démontré auparavant qu'il était un inducteur des enzymes microsomaux hépatiques métabolisant le médicament, un phénomène souvent associé à une augmentation du poids du foie et à une hausse de l'activité de la phosphatase alcaline sérique chez le chien. Il n'y a eu aucune variation histologique macroscopique ou microscopique du foie ou d'autres tissus. Les concentrations plasmatiques du chlorhydrate de sertraline et de son métabolite desméthylé, CP-62,508, ont confirmé l'exposition systémique liée à la dose tout au long de l'étude :</p>	
C _{MAX} DU MÉDICAMENT ET ASC DU MÉTABOLITE ENTRE 0 ET 24 HEURES						
		(mg/kg)	C _{max} CP-51,974 (mcg/mL)		ASC CP-62,508 (mg•h/L)	
	JOUR 1	JOUR 9	JOUR 274	JOUR 1	JOUR 99	JOUR 274

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS							
					10	MOYENNE É-T	0,344	0,218	0,262	3,4	2,6	3,0
							0,165	0,142	0,190	1,7	0,8	1,0,
					30	MOYENNE É-T	0,723	0,643	1,26	4,9	8,8	11,6
							0,454	0,299	0,90	2,3	4,4	5,0
					90	MOYENNE É-T	1,33	1,06	2,16	11,8	12,2	39,9
							0,81	0,61	1,24	6,2	5,0	25,1

Génotoxicité : Les études de génotoxicité, y compris le test d'Ames sur *Salmonella* et le test sur des cellules de lymphome de souris TK+/TK- pour évaluer les mutations ponctuelles, les épreuves d'aberrations cytogénétiques *in vivo* sur la moelle osseuse de souris et sur les lymphocytes humains *in vitro*, avec et sans activation métabolique, étaient uniformément négatives.

La sertraline n'a pas induit de mutations au niveau du gène dans le test d'Ames (analyse bactérienne), avec ou sans activation métabolique contre les souches de *Salmonella typhimurium* TA 1535, TA 1537, TA 98 et TA 100 ni au niveau chromosomique dans la moelle osseuse de souris traitées par une dose de 80 mg/kg administrée par voie orale (épreuve d'anomalies cytogénétiques *in vivo*) ou dans les lymphocytes humains en culture (épreuve d'anomalies cytogénétiques *in vitro*) à des doses de 0,5 à 25 mg/mL. La sertraline n'a entraîné aucune augmentation significative de la fréquence des mutants dans les cellules de lymphome de souris L5178Y (TK+/-), en présence ou en l'absence d'activation métabolique exogène par des microsomes S9 normaux de foie de rat.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Tableau 7 – Fertilité et performance de reproduction

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Étude sur la fertilité et la reproduction menée chez le rat. Segment I (étendu pour produire les portées F₂)					
Rat	Orale (gavage)	0 10 40 80	F ₀ = 30 F/dose F ₀ = 15 M/dose		<p>Les mâles F₀ ont été traités dans les 64 jours précédant l'accouplement et pendant la période d'accouplement. Les femelles F₀ ont été traitées dans les 14 jours précédant l'accouplement et pendant l'accouplement et la gestation.</p> <p>Les petits (génération F₁) ont été élevés pendant 3 mois sans traitement médicamenteux, puis accouplés pour produire une génération F₂ qui, avec les femelles F₁, ont été sacrifiés 21 à 24 jours après la mise bas. Les mères F₀ traitées ont présenté une diminution des taux de gestation, la plus marquée étant observée à la dose de 80 mg/kg. Les taux de gestation étaient de 47 %, de 83 %, de 92 % et de 100 % dans le groupe ayant reçu la dose élevée, le groupe ayant la dose moyenne, le groupe ayant reçu la faible dose et le groupe témoin, respectivement. On a également observé une diminution liée à la dose de la survie des rats F₁ au jour 4 après la mise bas. Les rats F₁ ayant reçu la dose élevée ont présenté des signes de développement comportemental plus précoce.</p>
Étude sur la fœtotoxicité et la fertilité (protocole de la FDA, segment I) menée chez le rat après administration					

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
orale du médicament					
Rat	Orale (gavage)	0	20 M		Les mâles ont été traités pendant 71 jours avant l'accouplement. Les femelles ont été traitées pendant 2 semaines avant l'accouplement, pendant l'accouplement et tout au long de la période de gestation. Dans quatre autres groupes de 20 femelles non traitées, ces dernières ont été accouplées avec les mêmes mâles pour évaluer leur fertilité. Le traitement médicamenteux a entraîné une inhibition (environ 20 g) pendant la grossesse chez toutes les femelles traitées et une diminution du poids à la naissance des petits au jour 1 après la mise bas (mâles : $\leq 0,15$ g; femelles : $\leq 0,3$ g). Aux jours 4 et 21, le poids des rats traités a également entraîné un taux de survie néonatale plus faible aux deux doses les plus élevées (la survie était de 61 % dans le groupe ayant reçu la dose élevée et de 69 % dans le groupe ayant reçu la dose moyenne comparativement à un taux de survie de 94 % dans le groupe ayant reçu la faible dose et de 98 % chez les témoins à 21 jours). Une partie de cette mortalité a été attribuée à une incidence plus élevée d'hémopéritoines chez 18 nouveau-nés F ₁ ayant reçu la dose élevée et 12 nouveau-nés F ₁ ayant reçu la dose moyenne que chez 6 nouveau-nés F ₁ ayant reçu la faible dose et 1 nouveau-né F ₁ témoin. On n'a pas observé d'hémopéritoine chez les nouveau-nés dans
		10	40F		
		20			
		80			

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					aucune des autres études. Dans les tests de comportement, une certaine hyperactivité précoce observée chez les petits des groupes traités concordait avec la pharmacologie du médicament. Aucun effet indésirable n'a été observé dans la génération F ₂ .

Tableau 8 – Tératologie

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Étude sur la fœtotoxicité (segment II) menée chez le rat après administration orale du médicament					
Rat	Orale (gavage)	0 10 20 80	20 F		Médicament administré à des femelles inséminées aux jours 6 à 15 après l'insémination. Le traitement a provoqué une agressivité transitoire au début de la période de traitement et réduit le gain pondéral (moyenne de 26 g) chez les mères ayant reçu la dose élevée. Un léger retard de l'ossification chez les fœtus semble lié à des poids fœtaux plus faibles dans les groupes ayant reçu les doses moyenne et élevée, qui étaient probablement attribuables à une toxicité maternelle (p. ex. retard dans l'ossification du métacarpe chez 20 rats sur 1 181 à la dose de 80 mg/kg et chez 13 rats sur 1 825 du groupe témoin).
Étude sur la fœtotoxicité (segment II) menée chez le lapin après administration orale du médicament					

Lapin	Orale (gavage)	0	20 F		Chlorhydrate de sertraline administré à des lapines gravides pendant l'organogenèse (jours 7 à 18 après l'insémination). À la dose la plus élevée de 40 mg/kg, le composé a induit une toxicité maternelle grave qui, à son tour, a retardé les processus d'ossification chez les fœtus (p. ex. retard de l'ossification de l'os hyoïde : témoin = 20 %, 40 mg/kg = 36 %; retard de l'ossification de l'astragale : témoin = 27 %, 40 mg/kg = 44 %).
		5			
		20			
		40			

Tableau 9 – Études périnatales et postnatales

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Études périnatales et postnatales menées chez le rat (segment III) après administration par voie orale du médicament					
Rat	Orale	0	20 F		Le chlorhydrate de sertraline a été administré par gavage à des rats inséminés du jour 15 après l'insémination jusqu'à la parturition, et pendant toute la période de lactation. Le traitement a entraîné des effets indésirables chez les mères et les petits aux deux doses plus élevées; on a observé un retard lié à la dose du gain pondéral des mères pendant la gestation et la lactation dans les groupes ayant reçu les doses moyenne et élevée. Chez certains animaux de chacun de ces groupes, une hyperactivité a été observée au cours des premiers jours de traitement. La consommation d'aliments et d'eau a également été affectée dans ces deux groupes
		10			
		20			
		80			

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					de doses. Des diminutions statistiquement significatives de la taille moyenne des portées ont été observées à la dose élevée le jour 1 après la mise bas, aux doses moyenne et élevée le jour 4 après la mise bas; cet effet était lié à la dose le jour 21 après la mise bas. Le poids corporel moyen des ratons des deux sexes était plus faible dans les deux groupes ayant reçu la dose plus élevée que chez les témoins le jour 1 après la mise bas, mais il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les groupes le jour 21 après la mise bas. On n'a observé aucune anomalie externe ou viscérale chez les ratons qui sont décédés pendant la phase de lactation ou qui ont été sacrifiés au moment du sevrage. Le développement postnatal des petits a également été affecté par le traitement des mères : moins de petits ont présenté des réponses positives le dernier jour du test des réflexes et l'apparition des incisives a été retardée. Cela était plus évident à la dose élevée, mais aussi, dans une certaine mesure, à la dose moyenne. L'examen réalisé après le sevrage n'a révélé aucun changement lié au traitement.
Expérience (segment III) visant à étudier de manière plus approfondie l'effet de la sertraline sur les nouveaux-nés					
Rat	Orale (gavage)	80			Une deuxième étude (segment III) a été menée pour étudier de manière plus approfondie les effets du chlorhydrate de

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					sertraline sur les nouveau-nés. Dans cette étude, les petits des mères traitées à la dose de 80 mg de chlorhydrate de sertraline base/kg ont été confiés à des mères non traitées et, vice versa, c.-à-d. les petits des mères non traitées ont été confiés à des mères traitées par le médicament. Comme ce qui a été observé dans les études précédentes, le chlorhydrate de sertraline a influé sur le gain pondéral des mères (différence de poids entre le groupe témoin et le groupe ayant reçu la dose élevée : au jour 20 de la gestation = 34 g, 21 jours après la mise bas = 19 g). Les effets observés sur la progéniture peuvent être divisés en deux catégories : les effets directement liés à l'exposition <i>in utero</i> des fœtus : mortalité périnatale et perte de poids des petits le jour 1; les effets liés à l'exposition pendant la lactation : retard de la croissance postnatale et du développement. La vision et l'audition, évaluées après le sevrage, n'ont pas été modifiées.
Expérience visant à déterminer la période prénatale de vulnérabilité du fœtus					
Rat	Orale (gavage)	0 80	20 20 x 4		Il a été démontré que le chlorhydrate de sertraline administré à des rates gravides tout au long de la période de gestation ou à la fin de celle-ci exerce des effets néfastes sur la croissance et la survie néonatales au jour 4 après la mise bas. Une autre expérience a été réalisée dans le cadre de laquelle le

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>chlorhydrate de sertraline (80 mg de chlorhydrate de sertraline base/kg/jour) a été administré dans une solution de méthylcellulose à 0,1 % par gavage oral à 4 groupes de mères gravides (20/groupe) du jour 0 aux jours 5, 10 ou 15 et pendant toute la période de gestation, respectivement, afin de déterminer la période prénatale de vulnérabilité du fœtus. La survie des petits n'a pas été affectée par le traitement par le chlorhydrate de sertraline au cours des 5, 10 ou 15 premiers jours de gestation. La mortalité des rats nés vivants dans ces groupes au cours des 4 premiers jours de vie variait de 0,8 % à 3 % comparativement à 2 % pour les témoins, tandis que 56 % des petits nés vivants de mères traitées tout au long de la période de gestation n'ont pas survécu à leurs 4 premiers jours de vie. Toutefois, la survie des rats entre le jour 4 et le jour 21 (indice de lactation) était comparable dans tous les groupes de traitement et le groupe témoin. Les rats nés de mères traitées pendant la période de gestation avaient également un poids inférieur à celui des rats du groupe témoin les jours 1 et 4 après la mise bas, mais le poids corporel des petits était comparable à celui du groupe témoin le jour 14. Cette expérience démontre que la période prénatale immédiate (les jours 16 à 21 de la gestation) constitue la période de vulnérabilité du raton nouveau-né</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					sur le plan de la survie aux effets <i>in utero</i> d'une dose élevée (80 mg/kg) de chlorhydrate de sertraline.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ZOLOFT (capsules à 25 mg, à 50 mg et à 100 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 270222, monographie de produit, Pfizer Canada SRI. 05 mai 2023

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

P^rAPO-SERTRALINE

Capsules de chlorhydrate de sertraline

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **APO-SERTRALINE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-SERTRALINE**.

Mises en garde et précautions importantes

Apparition ou aggravation de symptômes émotionnels ou comportementaux

- Au début du traitement par APO-SERTRALINE ou pendant la période d'ajustement de la dose, vous pourriez vous sentir encore plus mal au lieu de vous sentir mieux. Vous pourriez noter l'apparition ou l'aggravation de symptômes telles l'agitation, l'hostilité, l'anxiété ou l'impulsivité.
- Durant votre traitement par APO-SERTRALINE, il est important que vous communiquiez toujours à votre professionnel de la santé ce que vous ressentez. Il surveillera attentivement les signes d'apparition ou d'aggravation d'émotions ou de comportements pendant que vous prenez APO-SERTRALINE.
- Il serait bon d'informer un parent ou un ami proche que vous souffrez de dépression et de lui faire lire le présent dépliant. Vous pouvez aussi lui demander de vous avertir :
 - s'il remarque que votre dépression s'aggrave ou
 - s'il est inquiet au sujet de changements dans votre comportement.
- Informez immédiatement votre professionnel de la santé si votre dépression s'aggrave ou si votre comportement change. Ne cessez pas de prendre APO-SERTRALINE; il faut lui laisser le temps d'agir.

Comportements d'autodestruction ou suicide :

- Les antidépresseurs, dont APO-SERTRALINE, peuvent faire augmenter le risque d'avoir des idées et des comportements suicidaires.
- Si, à quelque moment que ce soit, vous songez à vous faire du mal ou à vous enlever la vie, communiquez avec votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital sur-le-champ. Dans un tel cas, une observation étroite par un professionnel de la santé est nécessaire.

Pour quoi APO-SERTRALINE est-il utilisé?

APO-SERTRALINE est utilisé chez les **adultes** pour 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 APO-SERTRALINE agit-il?

APO-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 qu'APO-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 dans APO-SERTRALINE?

Ingrédient médicinaux : chlorhydrate de sertraline

Ingrédients non médicinaux : Acide stéarique, amidon de maïs, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdal et talc. L'enveloppe des capsules porte une mention imprimée à l'encre comestible noire et contient les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de titane (toutes les concentrations), gélatine, jaune D&C n° 10, jaune FD&C n° 6 (capsules à 25 mg et à 50 mg seulement) et rouge FD&C n° 40 (capsule à 100 mg).

APO-SERTRALINE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Capsules : 25 mg, 50 mg et 100 mg de sertraline (sous forme de chlorhydrate de sertraline).

Ne prenez pas APO-SERTRALINE si :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-SERTRALINE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous présentez un trouble ou une affection qui influe 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
- 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 illicites;
- si vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament, à un aliment, etc.

Autres mises en garde à connaître :

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

Grossesse : Si vous êtes enceinte, ne prenez APO-SERTRALINE que si votre professionnel de la santé et vous avez discuté des risques et décidé que le médicament vous convenait. Si vous prenez APO-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 devenez enceinte pendant votre traitement par APO-SERTRALINE, informez-en votre professionnel de la santé sans délai.

Effets sur le nouveau-né : Dans certains cas, les nouveau-nés dont la mère a pris APO-SERTRALINE pendant la grossesse peuvent devoir être hospitalisés et recevoir une assistance respiratoire et une alimentation par sonde. Soyez prête à obtenir des soins médicaux si vous observez ce qui suit chez votre nouveau-né :

- 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 APO-SERTRALINE :

- en début de grossesse, il peut y avoir une légère augmentation du risque que votre nouveau-né 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 : APO-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 faible ou frêle en raison d'une maladie.

Toxicité sérotoninergique (aussi connue sous le nom de syndrome sérotoninergique) : APO-SERTRALINE peut provoquer une toxicité sérotoninergique, un trouble rare, mais pouvant menacer la vie. Ce syndrome peut modifier de façon importante le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Vous pourriez présenter une toxicité sérotoninergique si vous prenez APO-SERTRALINE avec certains antidépresseurs ou antimigraineux. Les symptômes de toxicité sérotoninergique comprennent les suivants :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- spasmes, secousses, convulsions ou raideurs musculaires, réflexes hyperactifs, perte de coordination;
- rythme cardiaque rapide, fluctuations de la tension artérielle;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, sautes d'humeur, perte de conscience et coma.

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

APO-SERTRALINE peut causer de graves effets secondaires, dont les suivants :

- glaucome à angle fermé (douleur dans l'œil ou changement de la vision soudains);
- 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 toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas APO-SERTRALINE si vous :

- prenez ou avez pris récemment (lors des 14 derniers jours) un IMAO comme la phénelzine, la tranlycypromine, 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).

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

- d'autres antidépresseurs, comme les ISRS ou certains antidépresseurs tricycliques;
- d'autres médicaments qui agissent sur la sérotonine, comme les amphétamines, les opioïdes, le tryptophane ou la fenfluramine;
- certains médicaments appelés « triptans », utilisés pour traiter les migraines, comme l'almotriptan, le sumatriptan, le rizatriptan, le naratriptan et le zolmitriptan;
- certains médicaments utilisés pour traiter la douleur, comme le fentanyl (utilisé en anesthésie ou pour traiter la douleur chronique), le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine;
- le métamizole, utilisé pour traiter la fièvre ou la douleur,
- certains médicaments contre la toux, comme le dextrométhorphan;
- certains médicaments contre 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'acide acétylsalicylique (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;
- le millepertuis, une plante médicinale;
- l'alcool; il est recommandé d'éviter l'alcool pendant un traitement par APO-SERTRALINE.

Comment prendre APO-SERTRALINE :

- Il est très important que vous preniez APO-SERTRALINE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit.
- Continuez à prendre APO-SERTRALINE tant que votre professionnel de la santé ne vous dit pas d'arrêter.
- Continuez à prendre APO-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 APO-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 une 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 une fois par jour. Votre professionnel de la santé pourrait décider d'augmenter graduellement votre dose. La dose quotidienne maximale est de 200 mg.

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

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-SERTRALINE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose, ne la prenez pas. Prenez tout simplement la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas deux doses en même temps la fois suivante pour compenser la dose oubliée.

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-SERTRALINE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez 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 / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Troubles sexuels : baisse de la libido, incapacité d'éjaculer, retard d'éjaculation, troubles de l'érection		√	
PEU COURANT			
Akathisie (trouble du mouvement) : se sentir nerveux ou incapable de rester assis ou tranquille		√	
Réactions allergiques : éruptions cutanées, urticaire, 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			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Bleus ou saignement inhabituel au niveau de la peau ou ailleurs		√	
Troubles du rythme cardiaque : étourdissements, accélération 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 avec muscles douloureux, raides ou non coordonnés		√	
Manie : humeur euphorique ou irritable, réduction du besoin de dormir, idées qui se bousculent		√	
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			√
Pneumonie éosinophilique : fatigue, douleur musculaire, douleur thoracique pulmonaire, essoufflement, symptômes respiratoires		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Saignement gastro-intestinal (saignements dans l'estomac ou les intestins) : sang dans les vomissements ou les selles, selles noires ou goudroneuses		√	
Convulsions (crises convulsives) : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience			√
Toxicité sérotoninergique : réaction pouvant causer des sentiments d'agitation ou de nervosité, des bouffées vasomotrices, des secousses musculaires, des mouvements involontaires des yeux, une transpiration abondante, une température corporelle élevée (> 38 °C) ou une 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 d'habitude si vous vous blessez, fatigue, faiblesse		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage

- Conservez APO-SERTRALINE à la température ambiante (15 à 30 °C). Protéger les emballages de doses unitaires de l'humidité excessive.
- Gardez le contenant hermétiquement fermé.
- Si votre professionnel de la santé vous conseille de cesser de prendre APO-SERTRALINE, veuillez retourner les capsules inutilisées à votre pharmacien.

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

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-SERTRALINE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit 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>); le site Web du fabricant (<https://www.apotex.com/products/ca/fr/>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 23 juin 2023.