

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

^{Pr}**Teva-Sertraline**

Capsules de chlorhydrate de sertraline

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

Antidépresseur / Antipanique / Antiobsessionnel

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
Canada

Date d'autorisation initiale :
Le 12 novembre 2010

Date de révision :
Le 18 octobre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 276983

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	06/2023
7.1.1 Grossesse	06/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À 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 SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4 Administration.....	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Cas particuliers	19
7.1.1 Grossesse.....	19
7.1.2 Allaitement	21
7.1.3 Enfants.....	21
7.1.4 Personnes âgées.....	21
8 EFFETS INDÉSIRABLES	21
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	21
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants.....	29
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	29
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	30
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	31
9.1 Interactions médicamenteuses importantes	31
9.3 Interactions médicament-comportement	32
9.4 Interactions médicament-médicament	32
9.5 Interactions médicament-aliments.....	45
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales.....	45

9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	45
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	45
10.1	Mode d'action	45
10.3	Pharmacocinétique	46
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	47
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	47
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		48
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	48
14	ESSAIS CLINIQUES	49
14.1	Essais cliniques par indication	49
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	50
15	MICROBIOLOGIE	51
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	51
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	64
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS		65

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Teva-Sertraline (capsules de chlorhydrate de sertraline) est indiqué pour :

Adultes

- **Dépression**

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

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

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

- **Trouble panique**

Teva-Sertraline est indiqué pour le soulagement symptomatique du trouble panique avec ou sans agoraphobie. L'efficacité du chlorhydrate de sertraline a été établie dans une étude contrôlée de 10 semaines et dans une étude contrôlée de 12 semaines menées chez des patients souffrant de trouble panique tel que défini par les critères du DSM-III-R.

L'efficacité du chlorhydrate de sertraline pour le soulagement symptomatique prolongé du trouble panique (c.-à-d. pendant plus de 12 semaines) n'a pas fait l'objet d'études systématiques contrôlées par placebo. Par conséquent, tout professionnel de la santé qui choisit d'administrer du chlorhydrate de sertraline pendant une période prolongée doit réévaluer périodiquement l'utilité de ce médicament chez le patient traité.

- **Trouble obsessionnel-compulsif**

Teva-Sertraline est indiqué pour le soulagement symptomatique du trouble obsessionnel-compulsif (TOC). Les obsessions ou les compulsions doivent causer une détresse marquée, être perçues comme irrépessibles, occasionner une perte de temps considérable ou entraver de manière importante les activités sociales ou professionnelles du sujet.

L'efficacité du chlorhydrate de sertraline pour le soulagement symptomatique prolongé du TOC (c.-à-d. pendant plus de 12 semaines) n'a pas fait l'objet d'études systématiques contrôlées par placebo. Par conséquent, tout professionnel de la santé qui choisit d'administrer Teva-Sertraline pendant une période prolongée doit réévaluer périodiquement l'utilité de ce médicament chez le patient traité.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions mentale et psychique, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris des comportements d'automutilation](#); [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Il semble, d'après les études cliniques et l'expérience acquise chez les personnes âgées, que l'innocuité et l'efficacité varient en fonction de l'âge ([voir 7.1.4 Personnes âgées](#)).

2. CONTRE-INDICATIONS

- Teva-Sertraline est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament, à tout ingrédient, médicinal ou non, de la préparation ou aux constituants du conditionnement. Pour obtenir une liste complète, consultez la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase**
On a signalé des réactions graves, dont certaines ont été fatales, chez des patients ayant reçu du chlorhydrate de sertraline en association avec un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), y compris avec la sélégiline, un IMAO sélectif, le moclobémide, un IMAO réversible ou IRMAO (inhibiteur réversible de la monoamine-oxydase), le linézolide, un antibiotique et un IRMAO non sélectif, et le chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène), un IMAO. Certains cas ont présenté des caractéristiques rappelant le syndrome sérotoninergique. On a rapporté des cas semblables avec d'autres antidépresseurs administrés en concomitance avec un IMAO, ainsi que chez des patients ayant amorcé un traitement par un IMAO peu de temps après l'arrêt d'un autre antidépresseur. Parmi les symptômes d'interaction médicamenteuse entre un ISRS et un IMAO, on compte l'hyperthermie, la rigidité, la myoclonie, l'instabilité du système nerveux autonome pouvant s'accompagner de fluctuations rapides des signes vitaux, une altération de l'état mental pouvant se manifester par de la confusion, de l'irritabilité et une très grande agitation évoluant vers le délire et le coma. Par conséquent, il est déconseillé d'administrer Teva-Sertraline en concomitance avec un IMAO. On doit

attendre 14 jours au moins après l'arrêt du traitement par un IMAO avant d'amorcer un traitement par Teva-Sertraline et vice versa.

- **Pimozide**

L'administration concomitante de Teva-Sertraline et de pimozide est contre-indiquée, car le chlorhydrate de sertraline augmente les concentrations plasmatiques de pimozide, ce qui peut entraîner une prolongation de l'intervalle QT et de graves arythmies, dont les torsades de pointes (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)*).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

La prise d'antidépresseurs augmente le risque d'automutilation, d'infliger des blessures à autrui et de pensées ou de comportements suicidaires. Il faut surveiller étroitement les patients traités par antidépresseurs pour déceler toute aggravation clinique et l'apparition de pensées ou de comportements associés à l'agitation et/ou au suicide (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible avec la survenue de modifications comportementales et émotionnelles, y compris l'automutilation](#)*).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Substitution de Teva-Sertraline à un traitement par inhibiteur de la monoamine-oxydase 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 Teva-Sertraline. De même, on doit attendre au moins 14 jours après l'arrêt d'un traitement par Teva-Sertraline avant d'amorcer un traitement par un IMAO (*voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)*).

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Dépression et trouble obsessionnel-compulsif

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

Trouble panique

La dose initiale de Teva-Sertraline dans le traitement du trouble panique est de 25 mg par jour. Au bout d'une semaine, cette dose sera portée à 50 mg une fois par jour, selon la réponse clinique et la tolérance du patient. On n'a pas mis en évidence de relation directe entre les doses de 50 mg à 200 mg/jour et l'effet.

Augmentation progressive de la dose

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

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

Traitement d'entretien

Pour un traitement à long terme, on doit maintenir la posologie à la plus petite dose faisant preuve d'efficacité et réévaluer l'état des patients à intervalles réguliers, afin de décider s'il convient de poursuivre le traitement.

Cas particuliers

- **Insuffisance hépatique** : Comme plusieurs autres médicaments, Teva-Sertraline doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)*). On n'a pas étudié les effets de Teva-Sertraline chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave.
- **Enfants (< 18 ans)** : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants (*voir [1 INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Association possible avec la survenue de modifications comportementales et émotionnelles, y compris l'automutilation](#)*).
- **Traitement des femmes enceintes durant le troisième trimestre** : Des comptes rendus publiés après la commercialisation du produit indiquent que certains nouveau-nés ayant été exposés à Teva-Sertraline, aux ISRS ou à d'autres antidépresseurs de nouvelle génération vers la fin du troisième trimestre ont dû être hospitalisés pendant une période prolongée, être alimentés par sonde et enfin recevoir un soutien respiratoire, cela en raison de diverses complications (*voir [7.1.1 Grossesse](#)*). Le médecin qui

administre Teva-Sertraline à une femme enceinte durant le troisième trimestre doit prendre soigneusement en considération les risques et les avantages du traitement, et songer à diminuer la dose progressivement durant le troisième trimestre.

Interruption du traitement par Teva-Sertraline

Des symptômes associés à l'interruption du traitement ou à une réduction de la posologie de Teva-Sertraline ont été signalés. Il faut donc surveiller l'apparition de ces symptômes chez tout patient chez qui on interrompt le traitement ou chez qui on réduit la posologie.

On recommande si possible de diminuer la posologie graduellement, c'est-à-dire sur plusieurs semaines, plutôt que d'interrompre le traitement brusquement. Si des symptômes intolérables se manifestent après une diminution de la dose ou l'arrêt complet du traitement, ajuster la dose en fonction de la réponse clinique du patient (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Symptômes de sevrage; 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)*).

4.4 Administration

On recommande de prendre Teva-Sertraline avec des aliments, une fois par jour, de préférence au souper. Si le patient le désire, il peut prendre le médicament le matin, au déjeuner.

5 SURDOSAGE

Sur 2288 cas de surdosage de chlorhydrate de sertraline signalés à l'échelle mondiale, où le médicament avait été pris seul ou en association avec d'autres médicaments, 244 décès ont été constatés (vers 2012).

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

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

Symptômes

Les symptômes du surdosage comprennent des effets indésirables dus à l'action sérotoninergique du produit, par exemple la somnolence, les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée), la tachycardie, les tremblements, l'agitation et les étourdissements, de l'anxiété, une mydriase et des modifications de l'ÉCG telles que l'allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes. Le coma a également été signalé, mais plus rarement.

Les manifestations suivantes sont d'autres effets indésirables importants qui ont été signalés à la suite du surdosage par le chlorhydrate de sertraline (seul ou en association avec d'autres agents) : alopecie, diminution de la libido, trouble d'éjaculation, fatigue, insomnie, bradycardie, bloc de branche, coma, convulsions, délire, hallucinations, hypertension, hypotension, réaction maniaque, pancréatite, syndrome sérotoninergique, stupeur et syncope.

Traitement

Rétablir la perméabilité des voies aériennes et assurer le maintien d'une ventilation et d'une oxygénation efficaces. Étant donné que l'administration de charbon activé, auquel on peut ajouter du sorbitol, peut être aussi efficace, sinon plus, que les vomissements ou le lavage gastrique, on devrait songer à ce mode de traitement en cas de surdosage. On recommande de ne pas provoquer de vomissements.

Le traitement des victimes de surdosage, qui comprend l'emploi de charbon activé, l'administration d'un lavage gastrique ou de cathartiques et l'hydratation du patient, consiste essentiellement à surveiller et à soutenir les signes vitaux.

Le lavage gastrique à l'aide d'une sonde orogastrique de gros calibre peut être indiqué si l'ingestion est récente ou que la victime présente des symptômes. Le cas échéant, on protégera les voies respiratoires au besoin.

On recommande de surveiller les signes vitaux, particulièrement le rythme cardiaque, de soulager les symptômes et d'administrer le traitement de soutien habituel. Il n'y a aucun antidote spécifique de Teva-Sertraline.

Compte tenu du fort volume de distribution du chlorhydrate de sertraline, la diurèse forcée, la dialyse, l'hémo-perfusion et l'exsanguino-transfusion ne risquent pas d'être très utiles.

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

Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
-----------------------	--	----------------------------

Orale	Capsules / 25 mg, 50 mg et 100 mg de sertraline (sous forme de chlorhydrate de sertraline)	Amidon prégélifié, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium. L'enveloppe des capsules contient : dioxyde de titane, gélatine et laurylsulfate de sodium. Les capsules de 25 mg et de 50 mg contiennent les colorants suivants : AD&C jaune n° 6 et D&C jaune n° 10; les capsules de 100 mg contiennent les colorants suivants : AD&C rouge n° 40 et D&C jaune n° 10.
-------	--	--

Les capsules Teva-Sertraline sont offertes dans les présentations suivantes :

- 25 mg : Capsules de gélatine dure opaques dont la coiffe et le corps jaunes portent respectivement les inscriptions **N** et **25** imprimées à l'encre noire.
- 50 mg : Capsules de gélatine dure opaques dont la coiffe jaune et le corps blanc portent respectivement les inscriptions **N** et **50** imprimées à l'encre noire.
- 100 mg : Capsules de gélatine dure opaques dont la coiffe et le corps orange portent respectivement les inscriptions **N** et **100** imprimées à l'encre noire.

Les capsules Teva-Sertraline de 25 mg et de 100 mg sont offertes dans des flacons blancs en polyéthylène de haute densité contenant 100 capsules. Les capsules Teva-Sertraline de 50 mg sont offertes dans des flacons blancs en polyéthylène de haute densité contenant 100 ou 250 capsules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Symptômes de sevrage :

Les patients sous chlorhydrate de sertraline ne doivent pas interrompre le traitement brusquement, car cela pourrait donner lieu à des symptômes de sevrage. On recommande donc que le médecin qui décide d'interrompre un traitement par ISRS ou par tout autre antidépresseur récent ne le fasse pas brusquement, mais qu'il réduise plutôt la posologie graduellement.

L'interruption du traitement doit être accompagnée d'une surveillance étroite du patient, afin de déceler tout symptôme qui pourrait être associé à l'arrêt du traitement (p. ex. étourdissements, rêves étranges, troubles sensoriels — y compris la paresthésie ou la sensation de choc électrique — agitation, anxiété, fatigue, confusion, céphalées, tremblements, nausées, vomissements et sudation, et autres symptômes qui pourraient avoir une importance clinique) ([voir 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). On recommande de réduire si possible la posologie graduellement, c'est-à-dire sur plusieurs semaines, plutôt que d'interrompre le traitement brusquement. Si des symptômes intolérables se manifestent après une diminution de la dose ou l'arrêt complet du traitement, ajuster la dose en fonction de la réponse clinique du patient ([voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#) et [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Administration aux patients atteints d'une affection concomitante

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

Cancérogenèse

À l'issue des études de cancérogenèse effectuées chez la souris de souche CD-1, l'administration de doses de sertraline allant jusqu'à 40 mg/kg a entraîné une hausse proportionnelle à la dose de la fréquence des adénomes hépatiques chez les souris mâles. Or, le taux d'apparition spontanée de l'adénome hépatique chez la souris CD-1 est très variable. On ne connaît pas l'importance clinique de cette observation ([voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Appareil cardiovasculaire

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

L'issue des études comparatives avec placebo, la fréquence des variations d'importance clinique (± 15 -20 mmHg) de la tension artérielle était similaire entre les patients traités par la sertraline et les témoins.

Allongement de l'intervalle QTc / Torsade de pointes

La sertraline a entraîné un allongement proportionnel à sa concentration de l'intervalle QTc ([voir 8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)). Des cas d'allongement de l'intervalle QTc et de torsade de pointes ont été signalés après la commercialisation de la sertraline, y compris aux doses thérapeutiques.

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

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

Il convient de prescrire avec prudence la sertraline aux patients exposés à un plus grand risque d'allongement de l'intervalle QT, y compris, mais sans s'y limiter, aux patients chez qui l'on soupçonne que le risque de torsades de pointes est plus élevé que la normale sous l'effet de médicaments pouvant prolonger l'intervalle QTc, aux patients atteints d'une affection cardiovasculaire ou présentant des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, ou encore à ceux qui prennent des agents réputés allonger l'intervalle QT, surtout s'ils sont exposés à un tel risque ([voir 5 SURDOSAGE](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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

Les professionnels de la santé qui prescrivent des médicaments allongeant l'intervalle QTc doivent informer les patients de la nature des variations électrocardiographiques que ces médicaments peuvent causer et de leurs conséquences, des maladies et des troubles sous-jacents qui sont considérés comme des facteurs de risque, des interactions médicamenteuses

établies ou prévisibles, des symptômes évocateurs d'une arythmie, des mesures de prise en charge du risque et de toute autre considération pertinente concernant l'utilisation du médicament.

Dépendance/Tolérance

Dépendance physique et psychologique

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

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

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

Système endocrinien et métabolisme

Diabète ou déséquilibre glycémique

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

Hyponatrémie

L'hyponatrémie peut résulter de l'emploi d'un ISRS ou d'un IRSN, y compris la sertraline. De nombreux cas d'hyponatrémie semblent être attribuables à un syndrome de Schwartz-Bartter (sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique). Des cas de patients dont le taux sérique de sodium était inférieur à 110 mmol/L ont été signalés. Les personnes âgées sont plus exposées au risque d'hyponatrémie associé à l'emploi d'un ISRS ou d'un IRSN. Les personnes qui prennent

des diurétiques et les patients présentant une déplétion volumique pourraient également être exposés à un risque plus élevé (voir [7.1.4. Personnes âgées](#)). On a rapporté plusieurs cas d'hyponatrémie, qui ont semblé se résorber à l'arrêt du traitement par la sertraline. Il faut envisager l'arrêt du traitement par la sertraline chez les patients qui présentent des signes ou des symptômes d'hyponatrémie et instaurer le traitement médical approprié.

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

Induction des enzymes microsomiales

Comme en témoigne la diminution de la demi-vie de l'antipyrine, l'administration de chlorhydrate de sertraline entraîne une induction des enzymes hépatiques. L'ampleur de l'induction mesurée indique cependant que la variation du métabolisme hépatique n'est pas importante sur le plan clinique.

Hématologie

Saignements anormaux : La prise d'un ISRS ou d'un IRSN, y compris Teva-Sertraline, peut augmenter le risque d'hémorragie en entravant l'agrégation plaquettaire. La prise concomitante d'acide acétylsalicylique (AAS), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine et d'autres anticoagulants peut accroître ce risque encore davantage. Des comptes rendus de cas et des résultats d'études épidémiologiques (de cohortes ou cas-témoins) ont mis en évidence une corrélation entre la prise de médicaments qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et la survenue d'hémorragies digestives. Les réactions hémorragiques associées à l'emploi d'un ISRS ou d'un IRSN allaient des ecchymoses, hématomes, épistaxis et pétéchies aux hémorragies mettant la vie du patient en danger. Les ISRS/IRSN, dont le chlorhydrate de sertraline, peuvent augmenter le risque d'hémorragie du post-partum (voir [7.1.1 Grossesse](#)).

La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents de trouble hémorragique ou une affection les prédisposant aux hémorragies (p. ex. thrombopénie). Il faut mettre les patients en garde contre le risque d'hémorragie lié à l'utilisation concomitante de chlorhydrate de sertraline et d'AINS, d'AAS ou d'autres médicaments ayant un effet sur la coagulation (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Médicaments ayant un effet sur la fonction plaquettaire](#)).

Fonction plaquettaire : On a signalé de rares cas d'altération de la fonction plaquettaire et d'anomalies des résultats de laboratoire chez des patients qui prenaient du chlorhydrate de sertraline. Bien qu'on ait rapporté des cas de saignements anormaux ou de purpura chez plusieurs patients traités par le chlorhydrate de sertraline, on n'a pas pu établir avec certitude s'il existait un lien de cause à effet entre ces anomalies et la prise de chlorhydrate de sertraline (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie. Saignements anormaux](#)).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Dysfonctionnement hépatique

La sertraline est largement métabolisée par le foie. On a effectué une étude pharmacocinétique portant sur l'administration d'une dose unique chez des patients atteints d'une cirrhose bénigne et stable. L'étude a mis en évidence une prolongation de la demi-vie d'élimination de la sertraline et une augmentation de l'ASC comparativement aux sujets sains. Les effets du chlorhydrate de sertraline n'ont pas été étudiés chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence quand on administre du chlorhydrate de sertraline à des patients atteints d'une hépatopathie. On devrait songer à administrer une dose plus faible ou à espacer les doses chez les patients présentant une insuffisance hépatique ([voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Cas particuliers](#); [10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers, Insuffisance hépatique, Insuffisance rénale](#)).

Appareil locomoteur

Risque de fracture

Les personnes âgées et les patients présentant des risques importants de fracture doivent être informés de la possibilité d'effets indésirables augmentant l'éventualité d'une chute — comme des étourdissements et une hypotension orthostatique —, effets qui peuvent survenir au début du traitement surtout, mais aussi peu de temps après la fin de celui-ci.

Selon les études épidémiologiques, le risque de fracture augmenterait après l'administration de certains antidépresseurs, y compris les ISRS/les IRSN. Ce risque serait plus élevé au début du traitement, mais on a aussi observé un risque accru de fracture à des stades plus avancés du traitement. On doit envisager la possibilité d'une fracture lorsqu'on prend en charge des patients traités par chlorhydrate de sertraline. Selon les données préliminaires d'études d'observation, il y aurait une corrélation entre l'administration d'ISRS/d'IRSN et une perte de densité osseuse chez les femmes et les hommes âgés. En attendant que l'on dispose d'autres données, on ne peut exclure la possibilité qu'un traitement à long terme avec un ISRS/un IRSN, y compris le chlorhydrate de sertraline, ait un effet sur la densité osseuse.

Neurologie

Toxicité sérotoninergique / syndrome malin des neuroleptiques

Réaction potentiellement mortelle, la toxicité sérotoninergique, appelée également syndrome sérotoninergique, est un phénomène qui a été signalé avec les IRSN et les ISRS, dont le chlorhydrate de sertraline.

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie et bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. x. anxiété, agitation, hypomanie). D'après les critères d'Hunter, la présence d'un des symptômes suivants durant la prise d'au moins un agent sérotoninergique rend probable le diagnostic de toxicité sérotoninergique :

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

De rares cas de syndrome malin des neuroleptiques ont également été signalés avec le chlorhydrate de sertraline, en particulier lors d'un emploi concomitant de neuroleptiques/antipsychotiques. Comprenant l'hyperthermie, l'hypertonie, l'altération de l'état mental et l'instabilité autonome, les manifestations cliniques du syndrome malin des neuroleptiques chevauchent souvent celles de la toxicité sérotoninergique. Mais contrairement à cette dernière, le syndrome malin des neuroleptiques peut également se manifester par une rigidité musculaire dite en « tuyau de plomb » et par une hyporéflexivité.

L'utilisation concomitante de Teva-Sertraline et d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase, y compris le linézolide et le chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène), ou de précurseurs de la sérotonine (L-tryptophane et oxitriptan) est contre-indiquée (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Teva-Sertraline doit être employé avec prudence chez les patients qui prennent d'autres médicaments sérotoninergiques, tels entre autres les amphétamines, les triptans, les opioïdes (p. ex. fentanyl, tramadol), la fenfluramine, le lithium, le millepertuis, la plupart des antidépresseurs tricycliques, certains autres antidépresseurs et les antipsychotiques/neuroleptiques. Si l'emploi concomitant de Teva-Sertraline et d'autres médicaments sérotoninergiques et/ou antipsychotiques/neuroleptiques est justifié sur le plan clinique, une surveillance étroite du patient doit être assurée, surtout au début du traitement et lors de tout ajustement posologique (*voir* [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). La toxicité sérotoninergique et le syndrome malin des neuroleptiques peuvent menacer le pronostic vital. Si l'on soupçonne la présence de l'une ou l'autre de ces affections, il faut songer à interrompre l'administration de Teva-Sertraline.

Crises épileptiques

On n'a pas étudié l'effet du chlorhydrate de sertraline chez les sujets souffrant de crises épileptiques. En effet, on a exclu ces patients des essais cliniques effectués avant la mise sur le marché du produit. Par ailleurs, on n'a signalé aucune crise épileptique parmi les quelque 3000 patients traités par le chlorhydrate de sertraline durant les essais cliniques sur le traitement de la dépression. Cependant, durant les essais cliniques sur le traitement du trouble obsessionnel-compulsif, 4 patients sur les quelque 1800 (220 < 18 ans) ayant pris de la sertraline ont eu des crises épileptiques, ce qui correspond à une incidence d'environ 0,2 %. Trois de ces patients étaient adolescents; deux d'entre eux souffraient déjà de crises épileptiques, mais aucun ne prenait d'anticonvulsivants. Le traitement par Teva-Sertraline doit donc être amorcé avec prudence chez les patients souffrant de crises épileptiques. On doit l'éviter chez les patients épileptiques dont l'état est instable; les patients dont l'épilepsie est maîtrisée et qui prennent Teva-Sertraline doivent être suivis de près. Par ailleurs, l'administration de Teva-

Sertraline devrait être immédiatement interrompue chez tout patient présentant des convulsions.

Ophthalmologie

Glaucome à angle fermé

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

Fonctions mentale et psychique

Association possible avec la survenue de modifications comportementales et émotionnelles, y compris l'automutilation)

- 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 les patients de moins de 18 ans peut être associé à des changements comportementaux et émotionnels, entre autres à une augmentation du risque d'idées et de comportement suicidaires par rapport au placebo.

- Le faible nombre de sujets par groupe dans les bases 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

Des cas de réactions indésirables au cours desquelles les sujets, enfants ou adultes, se sont infligés du mal ou en ont infligé à d'autres ont été signalés au cours d'essais cliniques sur les ISRS et d'autres antidépresseurs récents, ainsi que depuis leur mise en marché. Les effets indésirables de type agitation comprennent l'acathisie, l'agitation, la désinhibition, la labilité émotionnelle, l'hostilité, l'agressivité et la dépersonnalisation. Dans certains cas, ces réactions se sont manifestées plusieurs semaines après le début du traitement.

Une surveillance rigoureuse doit être exercée afin de déceler les signes d'idées ou de comportement 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 chlorhydrate de 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 [ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Suicide

Le risque d'une tentative de suicide, qui est inhérent à la dépression, peut persister jusqu'à la venue d'une phase notable de rémission. Par conséquent, les patients très vulnérables doivent faire l'objet d'une surveillance attentive tout au long du traitement. Il est même recommandé de songer à la possibilité d'hospitaliser le malade au besoin. Il faut souligner qu'aucun lien de cause à effet n'a été établi entre l'administration d'ISRS ou d'autres antidépresseurs de nouvelle génération et les comportements destructeurs envers soi ou les autres. Afin de réduire les risques de surdose, il est recommandé de prescrire la plus petite quantité possible de Teva-Sertraline qui soit compatible avec une démarche thérapeutique adéquate ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible avec la survenue de modifications comportementales et émotionnelles, y compris l'automutilation](#)).

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

Activation de la manie/hypomanie

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

Acathisie

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

Électroconvulsivothérapie

On n'a pas effectué d'essais cliniques sur l'utilisation concomitante des électrochocs et du chlorhydrate de sertraline.

Fonction rénale

Dysfonctionnement rénal

Étant donné que le chlorhydrate de sertraline subit un important métabolisme, l'excrétion urinaire du médicament inchangé constitue une voie d'élimination de peu d'importance. Les paramètres pharmacocinétiques (ASC_{0-24} ou C_{max}) n'ont pas varié de manière significative par rapport à ceux des témoins chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 mL/min) ou modérée à grave (clairance de la créatinine de 10 à 29 mL/min) ayant reçu des doses multiples de sertraline. Les demi-vies se sont révélées comparables et on n'a noté aucune différence en ce qui a trait aux taux de liaison aux protéines plasmatiques entre les groupes. Cette étude confirme donc qu'étant donné que le taux d'excrétion rénale de la sertraline est faible, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction du degré d'insuffisance rénale.

Santé reproductive : Risques pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Fertilité chez l'homme

Les données concernant les animaux indiquent que certains ISRS peuvent altérer la qualité du sperme. Des rapports font état de modifications réversibles de la qualité du sperme chez l'humain avec certains ISRS. Les conséquences de ces observations sur la fertilité humaine n'ont pas été élucidées (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#)).

- **Fonction sexuelle**

Troubles sexuels

Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) peuvent occasionner des symptômes de troubles sexuels. 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 au cours des essais cliniques](#)).

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

L'innocuité du chlorhydrate de sertraline n'ayant pas été établie durant la grossesse et l'allaitement, ce médicament ne devrait pas être employé chez les femmes en âge de procréer

ainsi que chez les mères qui allaitent sauf si, de l'avis du professionnel de la santé, les avantages potentiels pour la patiente dépassent les risques pour le fœtus.

Selon les données d'études observationnelles, l'exposition aux ISRS, dont la sertraline, durant la grossesse, et en particulier au cours du premier mois précédant la naissance, augmente (de moins de 2 fois) le risque d'hémorragie du post-partum (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Saignements anormaux](#)).

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

Des comptes rendus publiés après la commercialisation du produit indiquent que certains nouveau-nés ayant été exposés au chlorhydrate de sertraline, aux ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) ou à des antidépresseurs de nouvelle génération vers la fin du troisième trimestre ont dû être hospitalisés pendant une période prolongée, être alimentés par sonde et enfin recevoir un soutien respiratoire, cela en raison de complications pouvant survenir dès l'accouchement. Les manifestations cliniques signalées comprenaient la détresse respiratoire, la cyanose, l'apnée, des convulsions, une instabilité thermique, des troubles de l'alimentation, des vomissements, l'hypoglycémie, l'hypotonie, l'hypertonie, l'hyperréflexivité, des tremblements, l'énerverment, l'irritabilité et des pleurs constants. Ces manifestations cadrent avec un effet toxique direct des ISRS ou des antidépresseurs de nouvelle génération, ou encore elles peuvent être dues à un syndrome de sevrage. Il convient de remarquer que dans certains cas, le tableau clinique cadre avec le syndrome sérotoninergique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Inhibiteurs de la monoamine-oxydase](#)). Le professionnel de la santé qui administre du chlorhydrate de sertraline à une femme enceinte durant le troisième trimestre doit prendre soigneusement en considération les risques et les avantages du traitement (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

Travail et accouchement

Les effets du chlorhydrate de sertraline sur le travail et l'accouchement ne sont pas connus chez l'être humain.

7.1.2 Allaitement

On ignore si le chlorhydrate de sertraline est excrété dans le lait maternel, mais comme plusieurs médicaments le sont, la prudence est de rigueur.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de sertraline n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.

Il existe peu de données sur l'innocuité du traitement de longue durée chez les enfants et les adolescents, y compris en ce qui concerne la croissance, la maturation sexuelle et le développement cognitif et comportemental ([voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité à long terme et cancérogène – Étude chez le jeune rat](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Au cours d'essais cliniques, 462 personnes âgées (≥ 65 ans) atteintes de dépression ont reçu des doses multiples de chlorhydrate de sertraline. Les effets indésirables observés dans cette population étaient comparables aux effets observés chez les sujets plus jeunes.

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Dépression

Au cours des essais cliniques menés durant la phase de mise au point, on a évalué l'effet du chlorhydrate de sertraline chez 1902 personnes atteintes de dépression. Les effets indésirables

le plus souvent associés à l'administration du chlorhydrate de sertraline ont été les suivants : malaises digestifs, y compris des nausées, de la diarrhée ou des selles molles et de la dyspepsie; troubles sexuels chez l'homme (retard de l'éjaculation surtout) ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)); insomnie ou somnolence; tremblements; diaphorèse et sécheresse de la bouche et enfin, étourdissements. Au cours d'une étude comparative avec placebo, à dose fixe, on a observé une hausse proportionnelle à la dose de la fréquence globale des effets indésirables lesquels, pour une large part, se sont manifestés chez les patients ayant reçu une dose de 200 mg.

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

Tableau 2 – Fréquence des effets indésirables survenus au cours du traitement dans les essais cliniques comparatifs avec placebo menés chez les adultes*

EFFET INDÉSIRABLE	Pourcentage de cas signalés	
	Chlorhydrate de sertraline (n = 861)	PLACEBO (n = 853)
Troubles du système nerveux autonome		
Xérostomie	16,3	9,3
Diaphorèse	8,4	2,9
Appareil cardiovasculaire		
Palpitations	3,5	1,6
Douleurs thoraciques	1,0	1,6
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique		19,0
Céphalées	20,3	6,7
Étourdissements	11,7	2,7
Tremblements	10,7	1,8
Paresthésie	2,0	0,6
Hypoesthésie	1,7	0,1
Secousses musculaires	1,4	0,4
Hypertonie	1,3	
Trouble de la peau et de ses annexes		
Éruptions cutanées	2,1	1,5

EFFET INDÉSIRABLE	Pourcentage de cas signalés	
	Chlorhydrate de sertraline (n = 861)	PLACEBO (n = 853)
Troubles digestifs		
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
Douleurs abdominales	2,4	2,2
Augmentation de l'appétit	1,3	0,9
Troubles d'ordre général		
Fatigue	10,6	8,1
Bouffées vasomotrices	2,2	0,5
Fièvre	1,6	0,6
Dorsalgie	1,5	0,9
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Soif	1,4	0,9
Troubles de l'appareil locomoteur		
Myalgie	1,7	1,5
Troubles psychiatriques		
Insomnie	16,4	8,8
Dysfonction sexuelle — 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 – Femme (2)	1,7	0,2
Troubles de la concentration	1,3	0,5
Reproduction		
Troubles menstruels (2)	1,0	0,5
Troubles respiratoires		
Rhinite	2,0	1,5
Pharyngite	1,2	0,9
Troubles sensoriels		
Vue anormale	4,2	2,1
Acouphène	1,4	1,1
Dysgueusie	1,2	0,7
Troubles de l'appareil urinaire		
Pollakiurie	2,0	1,2
Trouble de la miction	1,4	0,5

* Incluant les effets signalés par au moins 1 % des patients traités.

- (1) Taux calculé chez les hommes seulement : 271 sujets ont reçu du chlorhydrate de sertraline et 271 autres, un placebo. On peut diviser les troubles sexuels chez l'homme en 3 catégories : baisse de la libido, impuissance et retard de l'éjaculation. À partir des données accumulées, le taux des troubles de cet ordre chez les hommes traités par le chlorhydrate de sertraline s'est chiffré respectivement à 4,8 %, 4,8 % et 8,9 %. Soulignons que certains patients traités par le chlorhydrate

de sertraline ont présenté plus d'un type de troubles sexuels; la somme des fréquences de chaque catégorie est donc supérieure à la fréquence globale des troubles sexuels qui représente le total des sujets affectés.

(2) Taux calculé chez les femmes seulement : 590 sujets ont reçu du chlorhydrate de sertraline et 582, un placebo.

Trouble panique

Au cours des essais contrôlés par placebo, 430 patients souffrant de trouble panique ont reçu du chlorhydrate de sertraline à raison de 25 à 200 mg/jour. Durant le traitement, la plupart des patients ont reçu entre 50 et 200 mg/jour. Les effets indésirables suivants sont ceux dont l'incidence, dans le groupe ayant reçu le chlorhydrate de sertraline, était d'au moins 5 % ou au moins deux fois supérieure à celle observée dans le groupe ayant reçu le placebo : diarrhée, troubles de l'éjaculation (retard principalement), anorexie, constipation, diminution de la libido, agitation et tremblements.

Dans l'ensemble de la base de données concernant le trouble panique, 14 % des patients ont dû interrompre le traitement en raison d'effets indésirables. Les effets le plus souvent en cause étaient les nausées (2,6 %), l'insomnie (2,3 %), la somnolence (2,3 %) et l'agitation (2,1 %).

Trouble obsessionnel-compulsif

Les effets indésirables suivants sont ceux dont l'incidence, dans le groupe ayant reçu le chlorhydrate de sertraline au cours d'essais cliniques contrôlés par placebo sur le TOC, était d'au moins 5 % ou au moins deux fois supérieure à celle observée dans le groupe ayant reçu le placebo : nausées, insomnie, diarrhée, diminution de la libido, anorexie, dyspepsie, troubles de l'éjaculation (retard principalement), tremblements et augmentation de la sudation.

Dans ces études, 10 % des patients ayant reçu le chlorhydrate de sertraline ont dû interrompre le traitement en raison d'effets indésirables. Les effets le plus souvent en cause étaient les nausées (2,8 %), l'insomnie (2,6 %) et la diarrhée (2,1 %).

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

Le tableau 3 énumère les effets indésirables qui sont survenus à une fréquence supérieure ou égale à 2 % chez les patients traités par le chlorhydrate de sertraline au cours des essais comparatifs sur le traitement du trouble panique et du trouble obsessionnel-compulsif. Ne figurent dans ce tableau que les effets indésirables dont l'incidence dans le groupe ayant reçu le chlorhydrate de sertraline était supérieure à celle observée dans le groupe ayant reçu le placebo.

Tableau 3 – Fréquence des effets indésirables survenus au cours du traitement du trouble panique et du trouble obsessionnel-compulsif dans les essais cliniques comparatifs avec placebo menés chez les adultes*

EFFET INDÉSIRABLE	(Pourcentage de cas signalés)			
	TROUBLE PANIQUE		TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF	
	Chlorhydrate de sertraline (n = 430)	Placebo (n = 275)	Chlorhydrate de sertraline (n= 533)	Placebo (n = 373)
Troubles du système nerveux autonome				
Xérostomie	15	10	14	9
Diaphorèse	5	1	6	1
Appareil cardiovasculaire				
Palpitations	—	—	3	2
Douleurs thoraciques	—	—	3	2
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique	5	1	8	1
Tremblements	4	3	3	1
Paresthésie	—	—	30	24
Céphalées	—	—	17	9
Étourdissements	—	—	2	1
Hypertonie				
Troubles de la peau et de ses annexes				
Éruptions cutanées	4	3	2	1
Troubles digestifs				
Nausées	29	18	30	11
Diarrhée	20	9	24	10
Dyspepsie	10	8	10	4
Constipation	7	3	6	4
Anorexie	7	2	11	2
Vomissements	6	3	3	1
Flatulence	—	—	4	1
Augmentation de l'appétit	—	—	3	1
Troubles d'ordre général				
Fatigue	11	6	14	10
Bouffées vasomotrices	3	1	2	1
Douleur	—	—	3	1
Dorsalgie	—	—	2	1
Troubles métaboliques et nutritionnels				
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
Dominution de la libido	7	1	11	2
Agitation	6	2	6	3
Anxiété	4	3	8	6
Troubles de la concentration	3	0	—	—
Dépersonnalisation	2	1	3	1
Rêves morbides	—	—	2	1

EFFET INDÉSIRABLE	(Pourcentage de cas signalés)			
	TROUBLE PANIQUE		TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF	
	Chlorhydrate de sertraline (n = 430)	Placebo (n = 275)	Chlorhydrate de sertraline (n= 533)	Placebo (n = 373)
Troubles respiratoires				
Pharyngite	—	—	4	2
Troubles sensoriels				
Acouphène	4	3	—	—
Vue anormale	—	—	4	2
Dysgueusie	—	—	3	1
Troubles de l'appareil urinaire				
Troubles d'éjaculation (1)	19	1	17	2
Impuissance (2)	2	1	5	1

*Comprend les effets signalés par au moins 2 % des patients sous chlorhydrate de sertraline, sauf dans le cas des effets suivants dont l'incidence dans le groupe ayant reçu le placebo était supérieure ou égale à l'incidence dans le groupe ayant reçu le chlorhydrate de sertraline : Trouble panique : céphalées, étourdissements, malaises, douleurs abdominales, troubles respiratoires, pharyngite, flatulences, vue anormale, douleur, infection des voies respiratoires supérieures et rêves morbides.

- (1) Retard d'éjaculation principalement. Taux calculé chez les hommes seulement – trouble panique : 216 chlorhydrate de sertraline et 134 placebo, TOC : 296 chlorhydrate de sertraline et 219 placebo.
- (2) Taux calculé chez les hommes seulement : Trouble panique : 216 chlorhydrate de sertraline et 134 placebo, TOC : 296 chlorhydrate de sertraline et 219 placebo.

Autres événements observés au cours de l'évaluation du chlorhydrate de sertraline avant sa mise en marché

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

Tous les faits rapportés sont mentionnés, à l'exception de ceux qui figurent dans le tableau ci-dessus ou à la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), ainsi que ceux décrits en des termes si généraux qu'on ne peut en retirer aucune information.

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

Troubles du système nerveux autonome – *peu fréquents* : bouffées vasomotrices, mydriase, hypersalivation, moiteur de la peau; *rare* : pâleur.

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

Troubles des systèmes nerveux central et périphérique – *fréquents* : confusion; *peu fréquents* : ataxie, troubles de la coordination, troubles de la marche, hyperesthésie, hypercinésie, hypocinésie, migraine, nystagmus et vertige; *rare* : anesthésie locale, coma, convulsions, dyskinésie, dysphonie, hyporéflexie, hypotonie et ptosis.

Troubles de la peau et de ses annexes – *peu fréquentes* : acné, alopecie, prurit, éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse, sécheresse de la peau; *rare* : éruption vésiculeuse, dermatite, érythème polymorphe, texture anormale des cheveux, hypertrichose, réaction de photosensibilité, éruption folliculaire, décoloration de la peau, odeur anormale de la peau et urticaire.

Troubles de l'appareil endocrinien – *rare* : exophtalmie et gynécomastie.

Troubles de l'appareil digestif – *peu fréquents* : dysphagie et éructations; *rare* : diverticulite, incontinence fécale, gastrite, gastro-entérite, glossite, hyperplasie des gencives, hémorroïdes, hoquet, hémorragies gastro-intestinales, méléna, ulcère gastroduodéal hémorragique, proctite, stomatite, stomatite ulcéreuse, ténésme, œdème de la langue et ulcération de la langue.

Troubles d'ordre général – *fréquents* : réaction allergique, allergie, asthénie; *peu fréquents* : malaise, œdème généralisé, frissons, amaigrissement, gain de poids; *rare* : augmentation du volume de l'abdomen, haleine fétide, otite moyenne et aphtes buccaux.

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

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

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

Troubles psychiatriques – *peu fréquents* : rêves inhabituels, agressivité, amnésie, apathie, délire, dépersonnalisation, dépression, aggravation de la dépression, labilité émotionnelle, euphorie, hallucinations, névrose, réaction paranoïde, tentative de suicide (y compris les

idéations suicidaires), bruxisme, pensées anormales; *rare*s : hystérie, somnambulisme et réactions de sevrage.

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

¹ Taux relevé chez 1005 hommes

² Taux relevés chez 1705 femmes

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

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

Troubles de l'appareil urinaire – *peu fréquents* : dysurie, œdème de la face, nycturie, polyurie et incontinence urinaire; *rare*s : énurésie, oligurie, douleur rénale et rétention urinaire.

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

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

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

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

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants

Taux de suicide dans les essais cliniques sur la dépression majeure chez les enfants

L'analyse des données des essais cliniques contrôlés menés chez des enfants et des adolescents de 6 à 17 ans souffrant de dépression majeure indique qu'en ce qui a trait à l'innocuité, le nombre et le pourcentage de patients chez qui une tentative de suicide a été signalée étaient les mêmes dans le groupe ayant reçu la sertraline (2/189, 1,1 %) que dans le groupe ayant reçu le placebo (2/184, 1,1 %), tandis que la fréquence des tentatives correspondantes était de 1,1 % (2 tentatives chez 2 patients sur 189) chez les patients sous sertraline, contre 1,6 % (3 tentatives chez 2 patients sur 184) chez les patients sous placebo. Dans le cas des « autres effets potentiellement associés à l'automutilation » — ce qui inclut les idéations suicidaires et les comportements d'automutilation tels que les coupures —, les taux étaient de 2,1 % (4 cas parmi 189 patients) chez les patients sous sertraline et de 0 % chez les patients sous placebo.

Globalement, le pourcentage total de cas de tentatives de suicide et d'autres événements possiblement associés à l'automutilation se détaille comme suit : 3,2 % ou 6/189 chez les patients sous sertraline contre 1,6 % ou 3/184 chez les patients sous placebo ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions mentale et psychique, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris des comportements d'automutilation](#)).

8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Résultats d'essais cliniques

Électrophysiologie cardiaque

Dans une étude comparative avec placebo et agent actif, menée avec répartition aléatoire, permutation en trois périodes et double insu dans le but d'évaluer les effets sur les paramètres de l'ECG, des sujets en bonne santé (N =50) ont reçu des doses croissantes de sertraline durant 6 jours jusqu'à la dose cible de 200 mg 2 f.p.j., qui a été administrée aux jours 7 à 13, et une dose unique de 200 mg au jour 14. Les données d'ECG en série recueillies sur une période de 24 heures au jour 14 ont montré un allongement moyen de l'intervalle QTcF ($QTcF = QT/RR^{0,33}$) d'environ 6 à 10 ms. La différence maximale par rapport au placebo dans la variation moyenne de l'intervalle QTcF depuis le début de l'étude a été de 9,7 ms (IC à 90 % : 7,6-11,7) à l'évaluation ponctuelle effectuée après 4 heures. L'analyse de la réponse en fonction de l'exposition a révélé une relation positive statistiquement significative entre la variation de l'intervalle QTcF depuis le début de l'étude et la concentration plasmatique de sertraline. La C_{max} moyenne (234 ng/mL) observée à la dose suprathérapeutique de 200 mg 2 f.p.j. dans cette étude est légèrement supérieure à la C_{max} moyenne de 190 ng/mL relevée à la dose thérapeutique maximale recommandée de 200 mg administrée 1 fois par jour.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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

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

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

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

Troubles oculaires : cécité, cataractes, crise oculogyre

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite

Troubles hépatobiliaires : épisodes hépatiques

Troubles du système immunitaire : réactions anaphylactoïdes, maladie du sérum

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

Troubles métaboliques et nutritionnels : diabète, hyperglycémie, hypoglycémie

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

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

Troubles psychiatriques : psychose

Troubles de l'appareil reproducteur : priapisme, galactorrhée

Troubles respiratoires : éosinophilie pulmonaire, hypertension pulmonaire

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

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

Troubles vasculaires : vasculite

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

Effets indésirables signalés à la suite de l'interruption du traitement ou de la réduction de la posologie

Les effets indésirables suivants, ainsi que d'autres, ont été signalés par suite de l'interruption du traitement par le chlorhydrate de sertraline (en particulier lorsque celle-ci s'est faite brusquement) : étourdissements, rêves anormaux, troubles sensoriels (paresthésie et sensation de choc électrique entre autres), agitation, anxiété, confusion, fatigue, confusion, céphalées, tremblements, nausées, vomissements et sudation ou autres symptômes pouvant avoir une importance clinique (*voir* [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#) ; [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Symptômes de sevrage](#)).

L'apparition de tels symptômes ou d'autres signes doit être surveillée. On recommande de réduire si possible la posologie graduellement, c'est-à-dire sur plusieurs semaines, plutôt que d'interrompre le traitement brusquement. Si des symptômes intolérables se manifestent après une diminution de la dose ou l'arrêt complet du traitement, ajuster la dose en fonction de la réponse clinique du patient. Ces effets sont généralement passagers. 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 ajustement posologique](#) ; [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Symptômes de sevrage](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses importantes

Interactions médicamenteuses importantes

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

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool

Le chlorhydrate de sertraline n'a pas potentialisé les effets de l'alcool sur la fonction cognitive et sur la psychomotricité lors des essais chez des sujets sains. Cependant, comme on n'a pas encore étudié l'effet de l'administration concomitante de Teva-Sertraline et d'alcool chez des patients atteints de dépression, de trouble panique ou de trouble obsessionnel-compulsif, cette association n'est pas recommandée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments mentionnés dans le tableau suivant proviennent de rapports de cas d'interaction médicamenteuse ou d'études, ou encore d'interactions prévisibles en raison de l'ampleur attendue et de la gravité de l'interaction (c'est-à-dire celles qui sont identifiées comme contre-indiquées).

Tableau 4 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Nom propre / Nom habituel	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
Bêtabloquants	T	On ne dispose pas de données sur l'utilisation du chlorhydrate de sertraline chez des hypertendus stabilisés par un bêtabloquant. On a évalué l'effet de la 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	Ces résultats laissent présumer que le chlorhydrate de sertraline n'altère pas l'effet β -bloquant de l'aténolol. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est requis.

Nom propre / Nom habituel	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		dose chronotrope 25) et la baisse moyenne de la fréquence cardiaque causée par l'aténolol au cours d'une épreuve d'effort ne se sont pas révélées significativement différentes entre les sujets traités par le chlorhydrate de sertraline et les sujets ayant reçu un placebo.	
Cimétidine	EC	Au cours d'une étude croisée, comparative avec placebo, menée chez des volontaires sains, on a évalué l'effet de la cimétidine sur l'élimination d'une seule dose de 100 mg de chlorhydrate de sertraline. La C _{max} et l'ASC moyennes de la sertraline ont été 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 du métabolisme de premier passage de la sertraline avec une hausse possible des effets indésirables associés au médicament.
Médicaments agissant sur le SNC	EC	Le chlorhydrate de sertraline (à raison de 200 mg/jour) n'a pas potentialisé les effets de la carbamazépine, de l'halopéridol ni de la phénytoïne sur la	On n'a pas encore évalué de façon systématique les risques associés à l'administration concomitante de chlorhydrate de

Nom propre / Nom habituel	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		fonction cognitive et la psychomotricité de sujets sains.	sertraline et d'autres médicaments agissant sur le SNC. Par conséquent, on recommande de faire preuve de prudence quand on doit administrer le chlorhydrate de sertraline en concomitance avec un médicament de ce type.
Diazépam	EC	Au cours d'une étude comparative avec placebo, à double insu, menée chez des volontaires sains, on a comparé le devenir d'une dose de diazépam administrée par voie intraveineuse avant et après l'administration de sertraline (dose finale : 200 mg/jour) jusqu'à l'obtention de l'état d'équilibre ou d'un placebo. 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.	La signification clinique de ces variations de la valeur initiale par rapport à la clairance du diazépam n'est pas connue.
Digoxine	EC	Dans un essai comparatif avec placebo, mené en mode parallèle chez	Aucun ajustement de la posologie n'est requis.

Nom propre / Nom habituel	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		des volontaires sains (10 sujets par groupe), l'administration de chlorhydrate de sertraline durant 17 jours (à raison de 200 mg par jour durant les 10 derniers jours de traitement) n'a pas modifié la concentration plasmatique totale de digoxine; cependant, on a observé une baisse du T _{max} par rapport aux valeurs initiales.	
Médicaments ayant un effet sur la fonction plaquettaire (p. ex. AINS, AAS et autres anticoagulants)	EC	La libération plaquettaire de sérotonine joue un rôle important dans l'hémostase. Des études épidémiologiques de cohortes ou cas-témoins ont mis en évidence une association entre la prise de psychotropes qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et la survenue d'une hémorragie digestive haute. Ces études ont aussi démontré que la prise concomitante d'un AINS, d'AAS ou d'autres anticoagulants peut	La signification clinique de l'augmentation du temps de Quick demeure inconnue. Par conséquent, on recommande de surveiller attentivement le temps de Quick au moment d'amorcer ou de cesser l'administration du chlorhydrate de sertraline chez des patients traités par la warfarine (<i>voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Saignements anormaux</i>).

Nom propre / Nom habituel	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		<p>potentialiser le risque d'hémorragie. Des effets anticoagulants différents, y compris plus de saignement, ont été rapportés quand un ISRS ou un IRSN était administré avec la warfarine.</p> <p>Au cours d'une étude comparative avec placebo, menée chez des hommes sains, on a mesuré l'ASC₀₋₁₂₀ du temps de Quick 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 Quick de 8 % par rapport à la valeur initiale, comparativement à une baisse de 1 % avec le placebo. Comparativement au groupe témoin, le retour à la normale du temps de Quick dans le groupe ayant</p>	<p>Étant donné que le chlorhydrate de sertraline se lie fortement aux protéines plasmatiques, l'administration concomitante de chlorhydrate de sertraline peut modifier la concentration plasmatique d'autres médicaments fortement liés eux aussi, 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>

Nom propre / Nom habituel	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		reçu la sertraline a été retardé.	
Médicaments métabolisés par l'isozyme 2D6 du cytochrome P ₄₅₀ (p. ex. certains antidépresseurs tricycliques et des antiarythmiques de classe 1C tels que la propafénone et le flécaïnide)		<p>De nombreux antidépresseurs, par exemple les ISRS, y compris la sertraline et la plupart des antidépresseurs tricycliques, inhibent l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P₄₅₀ (débrisoquine-hydroxylase). Or, cette enzyme catalyse la biotransformation de certains médicaments; par conséquent, son inhibition peut entraîner une hausse de la concentration plasmatique des médicaments administrés en concomitance dont la biotransformation se fait en grande partie sous la médiation du CYP2D6 et dont l'indice thérapeutique est faible, soit les antidépresseurs tricycliques, ainsi que la propafénone et le flécaïnide, deux antiarythmiques de la classe Ic.</p> <p>Par ailleurs, le degré d'inhibition de l'isozyme 2D6 du cytochrome P₄₅₀ varie</p>	L'administration concomitante de chlorhydrate de sertraline et d'un médicament métabolisé sous la médiation de l'isozyme 2D6 du cytochrome P ₄₅₀ peut nécessiter l'administration de doses plus faibles du médicament administré en concomitance. En outre, quand on interrompt l'administration de chlorhydrate de sertraline, il peut être nécessaire d'augmenter la dose du médicament pris en concomitance.

Nom propre / Nom habituel	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		<p>d'un antidépresseur à l'autre quant à son importance clinique. Au cours de deux essais cliniques portant sur les interactions médicamenteuses où l'on a administré de la désipramine et un ISRS à la dose initiale recommandée à des volontaires sains, on a comparé l'effet du chlorhydrate de sertraline à celui de deux autres ISRS. Au cours de la première étude, on a observé une hausse de l'ASC₂₄ moyenne de la désipramine à l'état d'équilibre qui s'est chiffrée à 23 % quand le chlorhydrate de sertraline a été administré en concomitance et à 380 % quand l'autre ISRS a été administré. Dans la seconde étude comparant la sertraline à un deuxième ISRS, l'ASC₂₄ moyenne de la désipramine à l'état d'équilibre a augmenté de 37 % durant l'administration concomitante de chlorhydrate de</p>	

Nom propre / Nom habituel	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		sertraline et de 421 % avec l'autre ISRS. Ces résultats nous montrent que l'effet du chlorhydrate de sertraline est nettement moins marqué que celui des deux autres ISRS auxquels on l'a comparé.	
Médicaments métabolisés par le CYP3A4	EC	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 P ₄₅₀ à l'état d'équilibre, à savoir de la terfénaire ou de la carbamazépine. La sertraline n'a pas entraîné d'augmentation de la concentration plasmatique de ces deux substances.	Il semble donc peu probable, d'après ces résultats, qu'elle exerce une inhibition d'importance clinique sur l'isozyme 3A4 du cytochrome P ₄₅₀ .
Médicaments qui affectent les électrolytes (p. ex. diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques et diurétiques apparentés; laxatifs et lavements; amphotéricine B; corticostéroïdes à forte dose).	T		L'administration de chlorhydrate de sertraline est déconseillée chez les patients qui prennent des médicaments pouvant perturber l'équilibre électrolytique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Nom propre / Nom habituel	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
			Appareil cardiovasculaire).
Hypoglycémiants	C	<p>On n'a pas effectué d'essais cliniques contrôlés sur l'administration de chlorhydrate de 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 de chlorhydrate de sertraline pendant 22 jours (pour les 13 derniers jours, la dose de chlorhydrate de sertraline était de 200 mg par jour) a entraîné une baisse statistiquement significative de 16 % de la clairance du tolbutamide après l'administration i.v. d'une dose de 1000 mg.</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</p>	<p>On recommande de surveiller étroitement la glycémie des patients qui prennent Teva-Sertraline en concomitance avec un hypoglycémiant oral ou de l'insuline; une modification de la dose d'insuline ou de l'hypoglycémiant oral pris en concomitance pourrait s'avérer nécessaire (<i>voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Diabète ou déséquilibre glycémique</i>).</p>

Nom propre / Nom habituel	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		<p>l'administration de chlorhydrate de sertraline (dose finale de 200 mg/jour) jusqu'à l'obtention de l'état d'équilibre. On n'a observé aucune variation d'importance de la concentration plasmatique totale du glibenclamide. On a observé un cas d'hypoglycémie nécessitant la perfusion de dextrose chez un patient traité par du chlorhydrate de sertraline, du glibenclamide, de l'halopéridol, du bisacodyl, de l'acide acétylsalicylique et de la flucloxacilline. La relation de cause à effet avec l'administration du chlorhydrate de sertraline n'a pas été clairement établie.</p>	
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase	C		Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.
Lithium	T	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;	On recommande de surveiller adéquatement les patients lorsqu'on administre la sertraline en association avec des médicaments qui, comme le lithium, agissent par l'intermédiaire de

Nom propre / Nom habituel	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		toutefois, on a observé une plus grande fréquence de tremblements que chez le groupe placebo, ce qui laisse présumer la possibilité d'une interaction pharmacodynamique.	mécanismes sérotoninergiques.
Métamizole ¹		Le métamizole peut causer une réduction des concentrations plasmatiques de sertraline lorsqu'il est administré, avec une diminution potentielle de l'efficacité clinique.	Il faut faire preuve de prudence. Les professionnels de la santé doivent surveiller la réponse clinique et/ou les niveaux plasmatiques de sertraline et envisager un ajustement de la dose, au besoin.
Phénytoïne	T	Les effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de cette association n'ont pas été caractérisés de manière appropriée.	On recommande de suivre les concentrations plasmatiques de phénytoïne et d'ajuster la posologie de cet agent en conséquence en cas d'administration concomitante de sertraline.
Pimozide	EC	Une étude clinique contrôlée a montré que, chez les patients ayant reçu une dose unique de 2 mg de pimozide, la coadministration de 200 mg de sertraline (<i>od</i>) jusqu'à l'état d'équilibre entraîne une augmentation moyenne d'environ	Bien que les chercheurs de cette étude n'aient pas considéré cette augmentation comme associée à des effets cliniques importants sur l'intervalle QT, la méthodologie n'était pas optimale pour évaluer les effets pharmacodynamiques en clinique. Bien que le

Nom propre / Nom habituel	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		<p>40 % de l'ASC et de la C_{max} du pimozide.</p> <p>En raison de considérations d'ordre éthique, il n'a pas été possible d'administrer de doses supérieures.</p> <p>Étant donné qu'on n'a pas mené d'étude sur l'administration concomitante de pimozide à la dose maximale recommandée (12 mg) et de sertraline, on ignore pour l'instant les effets d'une telle association sur l'intervalle QT et sur les paramètres pharmacocinétiques lorsque la dose de pimozide dépasse 2 mg.</p>	<p>mécanisme de cette interaction soit inconnu, l'administration concomitante de chlorhydrate de sertraline et de pimozide est contre-indiquée, notamment en raison de l'indice thérapeutique étroit du pimozide et des interactions observées avec l'administration concomitante de Teva-Sertraline et de faibles doses de pimozide (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).</p>
<p>Médicaments qui entraînent une prolongation de l'intervalle QT</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procaïnamide, disopyramide); - Antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone); 	T	<p>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.</p>	<p>Par conséquent, il est déconseillé de prendre de la sertraline avec des agents dont l'effet d'allongement de l'intervalle QT a été nettement démontré.</p>

Nom propre / Nom habituel	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
<ul style="list-style-type: none"> - Antiarythmiques de classe 1C (p. ex. flécaïnide, propafénone); - Antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone); - Antidépresseurs (p. ex. citalopram, fluoxétine, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques [amitriptyline, imipramine, maprotiline]); - 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 la tyrosine kinase (p. ex. vandétanib, 			

Nom propre / Nom habituel	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
sunitinib, nilotinib, lapatinib); - Inhibiteurs de l'histone déacétylase (p. ex. vorinostat); - Agonistes des récepteurs bêta-2-adrénergiques (p. ex. salmétérol, formotérol).			

Légende : C = Étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliments

Il semble que les aliments augmentent la biodisponibilité de la sertraline d'environ 40 %, raison pour laquelle on recommande de prendre Teva-Sertraline avec les repas ([voir 4.4 Administration](#)).

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

Millepertuis

Comme dans le cas des autres ISRS, des interactions pharmacodynamiques peuvent survenir entre Teva-Sertraline et le millepertuis, ce qui peut entraîner une augmentation des effets indésirables.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

Comme la plupart des antidépresseurs cliniquement efficaces, la sertraline régularise à la baisse les récepteurs cérébraux de la noradrénaline et de la sérotonine chez l'animal. À l'issue des

études portant sur la fixation aux récepteurs, la sertraline n'a pas révélé d'affinité notable envers les sites de fixation adrénergiques (α_1 , α_2 et bêta), cholinergiques, dopaminergiques, histaminergiques, sérotoninergiques (5-HT1A, 5-HT1B et 5-HT2) et enfin, envers ceux du GABA et de la benzodiazépine.

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

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

On a observé qu'après l'administration répétée d'une seule dose quotidienne de 200 mg, par voie orale, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne de la sertraline est atteinte en l'espace de 6 à 8 heures, qu'elle se chiffre à 0,19 mcg/mL et que l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC) est de 2,8 mg•h/L. Il semble que les aliments entraînent une hausse de la biodisponibilité d'environ 40 %; on recommande donc d'administrer Teva-Sertraline pendant les repas. Pour la déméthylsertraline, la C_{max} est de 0,14 mcg/mL, la demi-vie de 65 heures et l'ASC de 2,3 mg•h/L. Après l'administration d'une dose quotidienne orale unique ou répétée de 50 à 400 mg/jour, la demi-vie d'élimination terminale est de 26 heures en moyenne. Dans l'intervalle posologique clinique de 50 à 200 mg/jour, la pharmacocinétique est linéairement proportionnelle à la dose.

Distribution

La sertraline se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 98 %. Les interactions entre la sertraline et les autres médicaments fortement liés aux protéines n'ont pas été entièrement évaluées (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Métabolisme

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

Élimination

L'excrétion biliaire des métabolites est importante.

Populations et cas particuliers

- Personnes âgées

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

- **Sexe**

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

- **Insuffisance hépatique**

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

- **Insuffisance rénale**

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Les capsules Teva-Sertraline sont conditionnées dans des flacons blancs en polyéthylène de haute densité. On doit les conserver à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ce produit ne requiert aucune précaution particulière de manipulation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

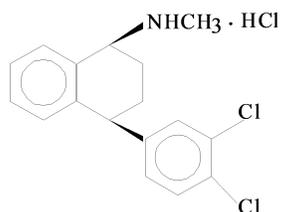
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Chlorhydrate de sertraline

Dénomination systématique : Chlorhydrate de (1*S,cis*)-4-(3,4-dichlorophényl)-1,2,3,4-tétrahydro-*N*-méthyl-1-naphthalèneamine

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

Formule de structure :



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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Trouble panique

Résumé de la démographie des patients dans les essais cliniques sur le trouble panique :

Quatre essais cliniques contrôlés par placebo ont été menés afin d'évaluer l'efficacité des capsules de chlorhydrate de sertraline dans le traitement du trouble panique. Deux de ces essais comprenaient l'administration de doses variables et les deux autres, l'administration de doses fixes.

Résultats des études sur le trouble panique :

La variation du nombre total d'attaques de panique complètes au cours de la dernière semaine de traitement (10^e ou 12^e) par rapport au nombre initial était statistiquement significative et en faveur du chlorhydrate de sertraline dans les deux types d'étude (report en aval de la dernière observation [RADO]). Comme le protocole des deux études à doses variables était identique, les résultats peuvent être groupés. Le nombre moyen d'attaques de panique complètes au début de l'essai était de 6,2 attaques/semaine dans le groupe sous chlorhydrate de sertraline (n = 167) et de 5,4 attaques/semaine dans le groupe sous placebo (n = 175). À la 10^e semaine (RADO), la variation moyenne par rapport à la valeur initiale était de -4,9 attaques/semaine dans le groupe sous chlorhydrate de sertraline et de -2,5 attaques/semaines dans le groupe sous placebo. La proportion de patients n'ayant pas eu d'attaque lors de la dernière évaluation était de 57 % dans le groupe sous placebo et de 69 % dans le groupe sous chlorhydrate de sertraline. La dose quotidienne moyenne administrée lors de la dernière semaine de traitement était d'environ 120 mg (25-200 mg) dans les essais à doses variables. Aucune relation claire n'a été établie entre la dose et les résultats des essais à doses fixes dans l'intervalle de 50 à 200 mg/jour.

Trouble obsessionnel-compulsif

Résumé de la démographie des patients dans les essais cliniques sur le trouble obsessionnel-compulsif :

Cinq essais cliniques contrôlés par placebo d'une durée de 8 à 16 semaines ont été menés chez des adultes afin d'évaluer l'efficacité des capsules de chlorhydrate de sertraline dans le traitement du trouble obsessionnel-compulsif. Quatre d'entre eux comprenaient l'administration de doses variables (50-200 mg/jour) et la dernière, l'administration d'une dose fixe (50, 100 et 200 mg/jour).

Résultats des études sur le trouble obsessionnel-compulsif :

Les résultats de trois des quatre essais à doses variables et ceux obtenus auprès des patients ayant reçu 50 mg et 200 mg dans l'essai à doses fixes montrent une différence en faveur du chlorhydrate de sertraline par rapport au placebo dans la variation observée à l'échelle **d'obsession-compulsion de Yale-Brown** ou du NIMH (*National Institute of Mental Health*) entre le début de l'essai et son point d'aboutissement (RADO). Aucune relation claire n'a été établie entre la dose et les résultats des essais à doses fixes dans l'intervalle de 50 mg à 200 mg/jour. La dose quotidienne moyenne administrée durant la dernière semaine des essais à doses variables allait de 124 mg à 180 mg.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude croisée, à répartition aléatoire et à dose unique a été effectuée pour comparer la biodisponibilité de deux types de capsules de sertraline à 100 mg — Teva-Sertraline (Teva Canada Limitée) et Zoloft® (Pfizer Canada Inc.) chez 30 sujets de sexe masculin en bonne santé et non à jeun. Le tableau ci-après présente une comparaison des données de biodisponibilité obtenues chez les 28 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Sertraline (1 × 100 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé¹	Produit de référence²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance
ASC _{0-72h} (ng•h/mL)	566,8 600,5 (33,5)	607,9 642,1 (29,7)	93,1	89,3 – 97,1
ASC _i (ng•h/mL)	656,0 705,0 (39,8)	699,6 745,3 (34,8)	94,3	90,6 – 98,1
C _{max} (ng/mL)	24,20 25,10 (26,2)	27,45 28,95 (31,0)	88,2	82,4 – 94,3
t _{max} ³ (h)	6,589 (19,6)	5,946 (20,3)		
t _½ ³ (h)	23,40 (28,5)	23,15 (34,5)		

¹ Capsules Teva-Sertraline (sertraline sous forme de chlorhydrate) à 100 mg (Teva Canada Limitée, Canada)

² Capsules Zoloft® (sertraline sous forme de chlorhydrate) à 100 mg (Pfizer Canada Inc.)

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune donnée microbiologique n'est requise pour ce produit.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité à court terme : chez la souris et le rat

Tableau 5 – Études toxicologiques chez la souris et le rat après administration orale et intrapéritonéale à court terme

Espèce	Sexe	DL ₅₀ (mg Sertraline base/kg)		Mortalité max (h)	
		Voie orale	Voie intrapéritonéale	Voie orale	Voie intrapéritonéale
Souris	M	548 (495-612)	73 (66-79)	2 1/4	1
	F	419 (371-465)		1 3/4	
Rats	M	1591 (1348-1847)	79 (70-90)	24	24
	F	1327 (1071-1562)		4.5	

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

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

Toxicité à long terme et cancérogène : souris, rats et chiens

Tableau 6 – Toxicité à long terme et cancérogène

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/j)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS				
Étude chez la souris (médicament administré dans les aliments durant 36 jours)									
Souris CD-1	Alimentation	0	10/sexe	36 jours	Rapport des conc. plasm. du médicament et du métabolite déméthylé				
		10			Concentration plasmatique (ng/mL)				
		40			Drug		Métabolite		
		80			Dose (mg/kg/j)	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'alopécie chez 3 animaux ayant reçu une dose moyenne et 1 animal, une forte dose. On a observé une dégénérescence graisseuse du foie chez 8 mâles sur dix recevant une forte dose, comparativement à 3/10 chez les mâles témoins. À partir de ces observations, on a recommandé une étude de 2 ans sur l'administration de chlorhydrate de sertraline équivalant à 10, 20 ou 40 mg/kg/jour de sertraline libre.									
Étude chez la souris (médicament administré dans les aliments durant 2 ans)									
Souris CD-1	Alimentation	0 0 10 20 40	50/Sexe	24 mois	Le taux de survie des femelles traitées a été légèrement inférieur à celui des témoins. On a décelé un adénome bronchioalvéolaire chez les femelles aux doses légères, moyennes et fortes dans les proportions suivantes: 9/49, 1/50 et 12/50, comparativement à 6/50 et 2/50 pour les femelles des 2 groupes témoins. On a observé un adénome hépatocellulaire chez les mâles aux doses légères, moyennes et fortes dans les proportions suivantes : 8/50, 8/50 et 12/50, comparativement à 3/50 et 4/50 chez les mâles des 2 groupes témoins. Il s'agissait de tumeurs bénignes, d'un type fréquent chez cette souche de souris. On n'a pas observé de hausse du taux de tumeurs malignes globalement ou par catégorie tissulaire spécifique.				
Étude chez le rat (médicament administré par voie orale durant 16 jours)									

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/j)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS					
Rats Sprague Dawley	Gavage	0 40 80 160	5/sexe	16 jours	On a observé de l'anorexie et une inhibition transitoires du gain de poids (ce dernier effet ayant été marqué chez les femelles traitées à fortes doses), une hausse proportionnelle à la dose du poids du foie causée par une induction des enzymes microsomiales, une dégénérescence centrolobulaire à toutes les doses et une légère hausse de l'ALAT et de l'ASAT à la dose de 160 mg/kg.					
Étude chez le rat (médicament administré dans les aliments durant 6 semaines)										
Rats Sprague Dawley	Alimentation	0 10 40 80	10/sexe	6 semaines	On a observé un effet minime sur le gain de poids chez les mâles et une faible inhibition du gain de poids (<10 %) chez les femelles, à doses fortes et modérées. Le poids du foie a augmenté chez les mâles et les femelles à doses fortes et modérées; on a noté une hypertrophie hépatocellulaire et une dégénérescence graisseuse centrolobulaire minime à fortes doses, chez les mâles et les femelles et à doses modérées chez les mâles, associée à une légère hausse des taux sériques de la SDH, de l'ALAT et de la 5'-NU chez certains animaux. Dose sans aucun effet indésirable : 10 mg/kg/jour					
Étude chez le rat (médicament administré par voie orale durant 3 mois)										
Rats Sprague Dawley	Gavage	0 10 40 80	15M 10F	3 mois	Rapport des concentrations plasmatiques avec les doses de 10 et 40 mg/kg					
					Concentration plasmatique (µg/mL) 2 h après la dose les 1 ^{er} , 5 ^e et 30 ^e jours					
					Dose (mg/kg/j)	Sexe		Jour 1	Jour 5	Jour 30
					80	M	Moyenne ± ÉT	0,63 0,19	0,31 0,05	0,46 0,20
						F	Moyenne ± ÉT	0,75 0,19	0,37 0,10	0,84 0,48
					40	M	Moyenne ± ÉT	0,70 0,11	0,20 0,06	0,32 0,18
						F	Moyenne ± ÉT	0,42 0,14	0,33 0,05	0,92 0,28
10	M	Moyenne ± ÉT	0,25 0,10	0,10 0,03	0,10 0,03					
	F	Moyenne ± ÉT	0,19 0,06	0,14 0,03	0,27 0,08					

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/j)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					On a observé une augmentation du poids relatif et absolu du foie due à une augmentation de l'activité enzymatique microsomique associée à une hypertrophie centrolobulaire et une légère dégénérescence graisseuse centrolobulaire chez 10 mâles sur 15 et chez 1 femelle sur 10 à 80 mg/kg.
Étude chez le rat (médicament administré dans les aliments durant 2 ans)					
Rats Long Evans	Alimentation	0 10 20 40	65/sexe	24 mois	<p><u>Animaux sacrifiés après 6 mois (15/sexe)</u> : On a observé une augmentation du poids relatif des reins et une augmentation du poids moyen relatif et absolu du foie chez les mâles et les femelles traités à fortes doses et chez les femelles traitées à doses moyennes.</p> <p><u>Animaux sacrifiés après 2 ans</u> : Le taux de mortalité ainsi que l'inhibition du gain de poids chez les mâles ont été proportionnels à la dose, alors que cette inhibition n'a été observée chez les femelles qu'à fortes doses. Tout au long de l'étude, on a observé une légère élévation de l'activité de la 5'-nucléotidase dans le sérum dans les groupes à doses moyennes et élevées.</p> <p>Il y a eu augmentation du poids relatif du foie et des reins; cet effet serait relié à l'induction des enzymes participant à la biotransformation du médicament.</p> <p>On a observé la présence de grosses vacuoles remplies de lipides dans les hépatocytes; le nombre de femelles affectées par groupe était proportionnel à la dose contrairement aux mâles. On n'a vu aucun signe de nécrose ou de réaction inflammatoire.</p> <p>On n'a pas décelé d'effet sur le nombre d'animaux porteurs d'une tumeur ni sur le total des tumeurs bénignes ou malignes dans les deux sexes. On n'a donc observé aucun signe de potentiel cancérigène.</p>
Étude toxicologique spéciale chez le rat (médicament administré par voie i.v.)					
Rats Sprague Dawley	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 sur papier réactif, 5 minutes à peine après l'injection; c'est la seule observation clinique reliée au traitement et elle n'était pas proportionnelle à la dose. C'est un effet analogue à l'effet <i>in vitro</i> du chlorhydrate de sertraline aux concentrations administrées dans l'étude en question, soit 0,125, 0,25 et 0,5 mg/mL. On n'a pas décelé d'hémolyse <i>in vitro</i> en mettant des globules rouges en contact avec 0,005 mg/mL de chlorhydrate de sertraline. Les études <i>in vitro</i> ont également démontré une incompatibilité du plasma (aspect trouble) mis en contact avec un même volume de chlorhydrate de sertraline à raison de 0,25 et 0,5 mg/mL. Ces données indiquent que l'on devrait administrer les solutions i.v. de chlorhydrate de sertraline goutte à goutte plutôt qu'en bolus. Trois animaux traités à fortes doses et 12 rats témoins ont présenté une hémorragie périvasculaire et(ou) une périvasculite chronique au point d'injection sur la queue.

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

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/j)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS				
Étude chez le chien (médicament administré par voie orale durant 7 jours)									
Beagle	Orale (Capsule)	0	2 M	7 jours	À fortes doses, on a signalé une légère anorexie, un amaigrissement et une faiblesse des pattes arrière. Les concentrations plasmatiques du médicament indiquent une bonne absorption par voie orale.				
		15							
		45			Concentration plasm. du médicament 3 h après la prise les 1 ^{er} et 7 ^e jours				
					Concentration plasmatique (µg/mL)				
		Dose (mg/kg/j)			Chien n°	Jour 1	Jour 7		
		45			832255 832259	2,28 2,04	2,48 0,82		
		15			832258 832260	1,12 0,42	0,13 0,68		
On a observé une déplétion apparente des petits lymphocytes dans le thymus; chez un chien traité à fortes doses, on a observé une déplétion lymphoïde dans la rate, dans les ganglions lymphatiques mésentériques et dans l'iléon.									
Étude chez le chien (médicament administré par voie orale durant 14 jours)									
Beagle	Orale (Capsule)	0	1/sexe	14 jours	On a observé une anorexie et un amaigrissement proportionnels à la dose. Chez les femelles traitées à fortes doses, on a observé une hausse de la teneur sérique en phosphatase alcaline et en ALAT. Chez les mâles traités à raison de 80 mg, on a observé une déplétion des petits lymphocytes dans la rate; chez ceux traités à fortes doses, on a fait la même observation dans la rate et l'iléon.				
		40							
		80							
		160							

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

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/j)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS		
Étude chez le chien (médicament administré par voie orale durant 1 an)							
Beagle	Orale (Capsule)	0	4/sexe	1 an	Au cours des premières semaines de l'étude, on a observé des signes cliniques d'atteinte des systèmes nerveux central et autonome dont la fréquence était proportionnelle à la dose.		
		10			On a décelé une hausse légère ou modérée de l'activité de la phosphatase alcaline sérique chez 1 chien sur 8 traités à faibles doses, chez 4 chiens sur 8, à doses moyennes et chez 7 chiens sur 8 à fortes doses. Le taux d'ALAT a augmenté chez 2 chiens sur 8 traités à fortes doses. Le poids relatif du foie a augmenté chez 25 % des mâles et 32 % des femelles à fortes doses et chez 25 % des femelles à doses moyennes. On a démontré que le chlorhydrate de sertraline entraîne une induction des enzymes microsomiales hépatiques qui métabolisent les médicaments, une propriété souvent associée à la hausse de poids du foie et à la hausse de l'activité de la phosphatase alcaline sérique chez le chien. On n'a pas décelé d'altérations hépatiques macroscopiques ni microscopiques ni d'autres altérations tissulaires. Tout au long de l'étude, les concentrations plasmatiques du chlorhydrate de sertraline et de son métabolite déméthylé, CP-62,508, ont démontré un rapport proportionnel à la dose de la distribution dans l'organisme :		
		30					
		90					
		C_{max} du médicament et ASC du métabolite entre 0 et 24 heures					
					(mg/kg)	C _{max} CP-51,974 (µg/mL)	
		JOUR 1	JOUR 99	JOUR 274	JOUR 1	JOUR 99	JOUR 274
10	MOYENNE ± ÉT	0,344 0,165	0,218 0,142	0,262 0,190	3,4 1,7	2,6 0,8	3,0 1,0
30	MOYENNE ± ÉT	0,723 0,454	0,643 0,299	1,26 0,90	4,9 2,3	8,8 4,4	11,6 5,0
90	MOYENNE ± ÉT	1,33 0,81	1,06 0,61	2,16 1,24	11,8 6,2	12,2 5,0	39,9 25,1

Génotoxicité

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

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

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

Tableau 7 – Fécondité et performance de reproduction

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

Tableau 8 – Tératologie

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

Tableau 9 – Études en périnatalité

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

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

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de Zoloft^{MD} (capsules à 25 mg, 50 mg et 100 mg), Upjohn Canada SRI, 5 MAI 2023, numéro de contrôle de la présentation : 270222.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **Teva-Sertraline**

Capsules de chlorhydrate de sertraline

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **Teva-Sertraline**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **Teva-Sertraline**.

Mises en garde et précautions importantes

Apparition ou aggravation de symptômes émotionnels ou comportementaux :

- Au début du traitement par Teva-Sertraline ou pendant la période d'ajustement de la dose, vous pourriez vous sentir pire au lieu de vous sentir mieux. Vous pourriez noter l'apparition ou l'aggravation de symptômes tels agitation, hostilité, anxiété ou impulsivité.
- Durant votre traitement par Teva-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 Teva-Sertraline.
- Il serait bon d'informer un parent ou un ami proche que vous souffrez de dépression et de lui faire lire le présent feuillet. Vous pouvez aussi lui demander de vous avertir :
 - s'il remarque que votre dépression s'aggrave ou
 - s'il est inquiet au sujet des 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 Teva-Sertraline; il faut lui laisser le temps d'agir.

Autodestruction ou suicide :

- Les antidépresseurs, dont Teva-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.

À quoi Teva-Sertraline sert-il?

Teva-Sertraline est utilisé chez l'adulte 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 Teva-Sertraline agit-il?

Teva-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 croit que Teva-Sertraline exerce son action en augmentant le taux d'une substance chimique dans le cerveau connue sous le nom de *sérotonine* ou *5-hydroxytryptamine*. Ce serait cette action qui aide à soulager les symptômes de la dépression, du trouble obsessionnel-compulsif et du trouble panique.

Quels sont les ingrédients de Teva-Sertraline?

Ingrédient médicamenteux : Chlorhydrate de sertraline

Ingrédients non médicamenteux : Amidon prégélifié, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium.

L'enveloppe des capsules contient : dioxyde de titane, gélatine et laurylsulfate de sodium. Les capsules de 25 mg et de 50 mg contiennent les colorants suivants : AD&C jaune n° 6 et D&C jaune n° 10; les capsules de 100 mg contiennent les colorants suivants : AD&C rouge n° 40 et D&C jaune n° 10. Sans gluten ni tartrazine.

Teva-Sertraline est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

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

Vous ne devez pas prendre Teva-Sertraline si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de sertraline ou à l'un des ingrédients non médicamenteux de Teva-Sertraline (*voir Quels sont les ingrédients de Teva-Sertraline?*);
- vous prenez ou avez récemment pris 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.

Avant de prendre Teva-Sertraline, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous souffrez d'une maladie ou d'un trouble affectant votre métabolisme ou votre fonction cardiaque
- vous souffrez ou avez des antécédents de :
 - crises convulsives;
 - maladie du foie;
 - maladie des reins;
 - taux de cholestérol élevé;
 - maladie du cœur;
 - troubles du rythme cardiaque;
 - rythme cardiaque lent;
 - si vous prenez des médicaments pour le cœur;
 - épisodes maniaques;
- dans votre famille, une personne de moins de 50 ans a déjà eu une crise cardiaque;
- 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;
- vous avez déjà subi un accident vasculaire cérébral;
- vous avez un trouble cardiaque ou que vous vous êtes déjà fait dire que vous êtes à risque de troubles cardiaques;
- vous souffrez de diabète;
- vous souffrez ou avez des antécédents de trouble de la coagulation ou si on vous a déjà dit que vous aviez un nombre insuffisant de plaquettes;
- vous avez des problèmes de tension artérielle;
- 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;
- vous consommez de l'alcool ou des drogues illicites;
- vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament, à un aliment, etc.

Autres mises en garde pertinentes

NE CESSEZ PAS de prendre Teva-Sertraline sans d'abord en parler à votre professionnel de la santé, sans quoi vous pourriez éprouver des effets indésirables tels que maux de tête, insomnie, engourdissements, picotements, sensation de brûlure ou de piqûre, nervosité, anxiété, nausées, transpiration, étourdissements, agitation ou faiblesse.

Grossesse : Si vous êtes enceinte, ne prenez Teva-Sertraline que si votre professionnel de la santé et vous avez discuté des risques et avez conclu que le médicament vous convenait. Si vous prenez Teva-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 Teva-Sertraline, faites-le immédiatement savoir à votre professionnel de la santé.

Effets sur le nouveau-né : Il arrive, dans certains cas, qu'un bébé dont la mère a reçu Teva-Sertraline durant la grossesse doive être hospitalisé, être alimenté par sonde et recevoir une aide respiratoire. Il faut donc se tenir prêt à chercher une aide médicale si le bébé présente les signes suivants :

- problème respiratoire ou trouble de l'alimentation;
- rigidité musculaire ou diminution du tonus musculaire (donnant au bébé l'apparence d'une poupée de chiffon);
- crise épileptique (convulsions);
- tremblements;
- pleurs constants.

La prise de Teva-Sertraline :

- en début de grossesse peut entraîner un léger risque de malformation cardiaque chez le bébé;
- en fin de grossesse peut exposer le bébé au risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né, affection pulmonaire grave qui peut entraîner des troubles respiratoires.

Chutes et fractures : Teva-Sertraline peut causer de la somnolence ou des étourdissements, ce qui peut nuire à l'équilibre et augmenter le risque de chutes et de fractures ou autres blessures causées par celle-ci. Ce risque est particulièrement important si :

- vous prenez des sédatifs;
- vous consommez de l'alcool;
- vous êtes âgé;
- vous avez une maladie qui vous affaiblit ou vous rend frêle.

Toxicité sérotoninergique (syndrome sérotoninergique) : Teva-Sertraline peut causer une intoxication sérotoninergique. Cette manifestation rare mais potentiellement mortelle peut causer d'importants changements dans le fonctionnement du cerveau, des muscles ou de l'appareil digestif. La toxicité sérotoninergique est plus probable si Teva-Sertraline est pris en concomitance avec certains antidépresseurs ou antimigraineux. Les symptômes du syndrome sérotoninergique comprennent les manifestations suivantes :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- tremblements, secousses ou rigidité musculaires, hyperréflexivité, trouble de la coordination;
- fréquence cardiaque rapide, fluctuations de la tension artérielle;
- confusion, agitation, hallucinations, variations de l'humeur, perte de conscience et coma.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : Teva-Sertraline peut causer de la somnolence. Par conséquent, avant de conduire ou d'utiliser des machines, attendez de voir comment vous réagissez au médicament.

Teva-Sertraline peut causer de graves effets secondaires, en particulier :

- glaucome à angle fermé (entraînant une douleur oculaire soudaine ou une modification de la vue)
- troubles du rythme cardiaque;
- dysfonction sexuelle.

Pour plus amples informations sur ces effets indésirables et sur les autres effets secondaires, reportez-vous au tableau intitulé **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous.

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas Teva-Sertraline si vous :

- prenez ou avez pris récemment (lors des 14 derniers jours) un inhibiteur de la monoamine oxydase comme la phénelzine, la tranylcypromine, le linézolide ou le bleu de méthylène, car il y a un risque d'effets secondaires graves;
- prenez du pimozide, un antipsychotique (utilisé pour traiter la psychose).

Les produits ci-dessous pourraient aussi interagir avec Teva-Sertraline :

- autres antidépresseurs, tels qu'ISRS et certains antidépresseurs tricycliques;
- autres médicaments qui agissent sur la sérotonine, tels que les amphétamines, les opioïdes, le tryptophane et la fenfluramine;
- certains médicaments appelés « triptans », utilisés pour traiter les migraines : almotriptan, sumatriptan, rizatriptan, naratriptan, zolmitriptan;
- certains médicaments pour traiter la douleur : fentanyl (utilisé en anesthésie ou pour traiter la douleur chronique), tramadol, tapentadol, mépéridine, méthadone, pentazocine;
- le métamizole, utilisé pour traiter la fièvre ou la douleur;
- certains médicaments contre la toux, comme le dextrométhorphanne;
- certains médicaments pour la dépression bipolaire, comme le lithium;
- médicaments qui modifient les taux d'électrolytes, comme les diurétiques, les laxatifs et les lavements, l'amphotéricine B et les corticostéroïdes à forte dose (utilisés pour réduire l'inflammation);
- médicaments susceptibles de modifier la coagulation sanguine, comme la warfarine, le dabigatran, l'acide acétylsalicylique (Aspirin) et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS);
- certains médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie, comme la phénytoïne;
- la cimétidine, agent employé pour le traitement des brûlures d'estomac;
- l'insuline ou les antidiabétiques oraux;
- le millepertuis;
- l'alcool – l'abstention est généralement recommandée pendant un traitement par Teva-Sertraline.

Utilisation du médicament

- Il est très important que vous suiviez à la lettre les directives de votre professionnel de la santé lorsque vous prenez Teva-Sertraline.
- Continuez à prendre Teva-Sertraline jusqu'à ce que votre professionnel de la santé vous dise d'arrêter le traitement.

- Continuez à prendre Teva-Sertraline même si vous ne sentez aucune amélioration, car il faut parfois plusieurs semaines avant que le médicament ne commence à agir.
- Prenez Teva-Sertraline avec de la nourriture, le matin ou le soir.
- Avalez la capsule entière, sans l'ouvrir, ni l'écraser ni la mâcher.

Rappelez-vous que ce médicament a été prescrit pour votre usage personnel et qu'il ne doit pas être partagé avec quiconque, car il pourrait avoir des effets secondaires graves chez une autre personne.

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-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de Teva-Sertraline, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

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

Effets secondaires possibles de Teva-Sertraline

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de Teva-Sertraline. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- maux de tête
- nausées
- sécheresse de la bouche
- diarrhée
- perte d'appétit
- indigestion
- somnolence
- étourdissements
- insomnie
- nervosité
- agitation
- tremblements
- transpiration accrue

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Dysfonction sexuelle : Baisse de la libido, incapacité à éjaculer, retard de l'éjaculation, dysfonction érectile.		✓	
PEU FRÉQUENT			
Acathisie (sorte de trouble du mouvement) : Sensation de nervosité ou incapacité à rester 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, mal de cœur et vomissements.			✓
Ecchymoses (bleus) ou saignements inhabituels de la peau ou d'une autre région.		✓	
Troubles du rythme cardiaque Étourdissements, accélération de la fréquence cardiaque, évanouissements 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 s'accompagnant de douleurs, de raideurs ou manque de coordination musculaires.		✓	
Manie : Humeur euphorique ou irritable, réduction du besoin de dormir, fuite des idées.		✓	
Mouvements incontrôlables du corps ou du visage.		✓	
RARE			
Glaucome à angle fermé (douleur oculaire soudaine) : Augmentation de la pression intraoculaire, douleur oculaire, maux de tête, enflure ou rougeur touchant l'intérieur ou le pourtour de l'œil, vue brouillée, cécité			✓

subite.			
Éosinophilie pulmonaire : Fatigue, douleur musculaire, douleur à la poitrine, essoufflement, certains symptômes respiratoires.		✓	
Hémorragie gastro-intestinale (saignement dans l'estomac ou les intestins) : Présence de sang dans les vomissements ou les selles, selles noires/goudronneuses.		✓	
Crise d'épilepsie (convulsions) : Tremblements incontrôlables, avec ou sans perte de connaissance.			✓
Toxicité sérotoninergique : Réaction pouvant causer de l'agitation ou de l'énerverment, des bouffées de chaleur, des secousses musculaires, des mouvements oculaires involontaires, une transpiration abondante, une hausse de la température corporelle (> 38 °C) ou de la rigidité musculaire.			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Changements émotionnels et comportementaux (colère, anxiété, pensées suicidaires ou violentes)		✓	
Thrombocytopénie (numération plaquettaire peu élevée) : Contusion ou saignement plus longs que d'ordinaire en cas de blessure, fatigue, faiblesse.		✓	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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.

Conservation

- Conservez Teva-Sertraline à la température ambiante (15 °C à 30 °C).
- Gardez le contenant hermétiquement fermé.
- Si votre professionnel de la santé décide d'interrompre le traitement par Teva-Sertraline, retournez à la pharmacie toutes les capsules qui vous restent.

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

Si votre professionnel de la santé décide d'interrompre le traitement par Teva-Sertraline, retournez à la pharmacie toutes les capsules qui vous restent afin qu'on puisse les éliminer en toute sécurité. Gardez-les seulement si votre médecin vous le recommande.

Pour de plus amples renseignements au sujet de Teva-Sertraline :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament destinés aux patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigée par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 18 octobre 2023