

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 mars 2013

ZOLOFT 25 mg, gélule

B/7 (CIP : 34009 355 620 6 7)

ZOLOFT 50 mg, gélule

B/28 (CIP : 34009 340 341 9 0)

Laboratoire PFIZER

DCI	sertraline (chlorhydrate de)
Code ATC (2012)	N06AB06 (Antidépresseurs)
Motif de l'examen	<p><u>Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans les indications suivantes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Trouble panique, avec ou sans agoraphobie · Trouble Anxiété Sociale · Etat de stress post-traumatique (ESPT) · Prévention des récurrences d'épisodes dépressifs majeurs (pour ZOLOFT 25 mg uniquement) <p><u>Renouvellement de l'inscription dans les indications suivantes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Prévention des récurrences d'épisodes dépressifs majeurs (pour ZOLOFT 50 mg uniquement) · Episodes dépressifs majeurs. · Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) chez l'adulte ainsi que chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans.
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</p>
Indications concernées	<p>« La sertraline est indiquée dans le traitement de :</p> <ul style="list-style-type: none"> Episodes dépressifs majeurs. Prévention des récurrences d'épisodes dépressifs majeurs. Trouble panique, avec ou sans agoraphobie. Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) chez l'adulte ainsi que chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans. Trouble Anxiété Sociale. Etat de stress post-traumatique (ESPT).»

<p>SMR</p>	<p>Prévention des récurrences d'épisodes dépressifs majeurs Chez l'adulte, le service médical rendu reste important pour ZOLOFT 50 mg et est important pour ZOLOFT 25 mg en gélules.</p> <p>Episodes dépressifs majeurs Chez l'adulte, le service médical rendu reste important pour ZOLOFT 25 et 50 mg.</p> <p>Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) chez l'adulte ainsi que chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans Chez l'adulte et l'enfant de 6 à 17 ans, le service médical rendu reste important pour ZOLOFT 25 mg et 50 mg.</p> <p>Trouble panique, avec ou sans agoraphobie Chez l'adulte, le service médical rendu est important pour ZOLOFT 25 et 50 mg.</p> <p>Trouble Anxiété Sociale Chez l'adulte, le service médical rendu est modéré pour ZOLOFT 25 et 50 mg.</p> <p>Etat de stress post-traumatique Chez l'adulte, le service médical rendu est important pour ZOLOFT 25 et 50 mg.</p>
<p>ASMR</p>	<p>Dans le trouble panique avec ou sans agoraphobie, le trouble anxiété sociale et l'état de stress post-traumatique, ZOLOFT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres médicaments disponibles dans ces indications.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Dates initiales (procédure nationale) ; ZOLOFT 25 mg, gélule : 27 novembre 2000 ZOLOFT 50 mg, gélule : 16 janvier 1996 Rectificatifs : Reconnaissance mutuelle (pays rapporteur : Hollande) depuis avril 2009 (modifications de RCP) ZOLOFT 25 mg, gélule : 23 mai 2012 ZOLOFT 50 mg, gélule : 23 mai 2012
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I

Classification ATC	2012 N Système nerveux N06 Psychoanaleptiques N06A Antidépresseurs N06AB Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine N06AB06 Sertraline
--------------------	--

02 CONTEXTE

Suite à une harmonisation européenne des résumés des caractéristiques de ZOLOFT 25 mg et 50 mg en gélules, des modifications ont été apportées, notamment à la section « indications thérapeutiques ». Il s'agit principalement de l'ajout des indications « trouble anxiété sociale », « trouble panique avec ou sans agoraphobie » et « état de stress post-traumatique ».

Le document présente donc conjointement le renouvellement d'inscription dans les indications pour lesquelles ces spécialités étaient déjà inscrites et l'inscription dans leurs nouvelles indications.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« La sertraline est indiquée dans le traitement de :

- Episodes dépressifs majeurs.
- Prévention des récurrences d'épisodes dépressifs majeurs.
- Trouble panique, avec ou sans agoraphobie.
- Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) chez l'adulte ainsi que chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans.
- Trouble Anxiété Sociale.
- Etat de stress post-traumatique (ESPT). »

04 POSOLOGIE

»La sertraline doit être administrée une fois par jour, le matin ou le soir.

Les gélules de sertraline doivent être administrées pendant le repas.

Traitement initial

Dépression et TOC

Le traitement par la sertraline doit être débuté à la dose de 50 mg/jour.

Trouble panique, ESPT et Trouble Anxiété Sociale

Le traitement sera débuté à la dose de 25 mg/jour. Après une semaine, la dose sera augmentée à 50 mg une fois par jour. Ce schéma posologique a montré qu'il réduisait la fréquence des effets indésirables précoces caractéristiques du trouble panique.

Adaptation posologique

Dépression, TOC, trouble panique, Trouble Anxiété Sociale et ESPT

Chez les patients ne répondant pas à une dose de 50 mg, une augmentation de dose est possible. Les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 50 mg à des intervalles d'au moins une semaine, jusqu'à un maximum de 200 mg/jour. Les changements de dose ne doivent pas être effectués plus d'une fois par semaine, compte tenu de la demi-vie d'élimination de la sertraline qui est de 24 heures.

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

Entretien

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

Dépression

Un traitement à plus long terme peut également être approprié pour la prévention des récurrences d'épisodes dépressifs majeurs (EDM). Dans la majorité des cas, la dose recommandée pour la prévention des récurrences d'EDM est identique à celle utilisée pendant l'épisode en cours. Les patients dépressifs doivent être traités sur une période suffisamment longue d'au moins 6 mois pour assurer la disparition des symptômes.

Trouble panique et TOC

Tout traitement continu dans le trouble panique ou les TOC doit être réévalué régulièrement, car la prévention des rechutes n'a pas été démontrée dans ces troubles.

Patients pédiatriques

Enfants et adolescents présentant un trouble obsessionnel compulsif

Entre 13 et 17 ans: dose initiale de 50 mg une fois par jour.

Entre 6 et 12 ans: dose initiale de 25 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée jusqu'à 50 mg une fois par jour après une semaine.

En cas de réponse insuffisante, une augmentation secondaire de la dose est possible par paliers de 50 mg sur une période de plusieurs semaines si nécessaire. La dose maximale est de 200 mg par jour.

Il faut cependant tenir compte du poids généralement plus faible des enfants par rapport à celui des adultes en cas d'augmentation de dose au-delà de 50 mg. Les modifications de dose ne doivent pas être effectuées à des intervalles de moins d'une semaine.

L'efficacité n'est pas démontrée dans le trouble dépressif majeur de l'enfant.

Aucune donnée n'est disponible chez l'enfant de moins de 6 ans (voir aussi rubrique 4.4 du RCP).

Utilisation chez le sujet âgé

Chez le sujet âgé, la dose doit être soigneusement adaptée en raison du risque accru d'hyponatrémie (voir rubrique 4.4 du RCP).

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique

L'utilisation de sertraline chez les patients présentant une maladie hépatique doit être effectuée avec précaution. Les insuffisants hépatiques doivent recevoir des doses plus faibles ou plus espacées (voir rubrique 4.4 du RCP). La sertraline ne doit pas être utilisée en cas d'insuffisance hépatique sévère, compte tenu de l'absence de données cliniques disponibles (voir rubrique 4.4 du RCP).

[...] »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3,4,5,6,7}

Le besoin thérapeutique est décrit uniquement dans les nouvelles indications de ZOLOFT 25 et 50 mg, à savoir : « trouble anxiété sociale », « trouble panique avec ou sans agoraphobie » et « état de stress post-traumatique ».

05.1 Trouble anxiété sociale

Le trouble de l'anxiété sociale (phobie sociale) se caractérise par une peur marquée et persistante des situations sociales ou de performance dans lesquelles un sentiment de gêne peut survenir.

L'évolution de la phobie sociale se fait souvent sur un mode continu. Elle dure fréquemment toute la vie bien que la sévérité du trouble puisse s'atténuer ou qu'il puisse y avoir une rémission au cours de la vie adulte.

La prise en charge du trouble de l'anxiété sociale repose sur la thérapie cognitivo-comportementale et un traitement médicamenteux. Parmi les médicaments, certains ISRS⁸ et un IRSNA⁹ (cf. chapitre 6.1.2, comparateurs cliniquement pertinents) peuvent être utilisés en première intention. Selon les recommandations de l'ANSM (ex-Afssaps) de 2006, la prescription doit être limitée aux formes généralisées avec retentissement important sur le fonctionnement et l'adaptation, et associée à des mesures psychothérapeutiques de type cognitivo-comportemental. Selon les recommandations de la HAS de 2007, les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) et le traitement médicamenteux ayant démontré la même efficacité dans la phase aiguë, le choix dépend des préférences du patient et de la disponibilité d'un thérapeute. L'association traitement médicamenteux et TCC n'est pas recommandée à la phase initiale, sauf dans les formes sévères ou résistantes.

¹ Troubles anxieux graves, Guide ALD n°23, HAS, juin 2007

² Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte, AFSSAPS, octobre 2006

³ General Anxiety Disorder and Panic Disorder (with or without agoraphobia) in Adults, NICE Clinical Guideline n°113, janvier 2011

⁴ DSM-IV-TR, manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, American Psychiatric Association, traduction de Julien Guelfi, Masson, 2004

⁵ WFSBP. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – First revision. The world journal of biological psychiatry, 2008 ; 9(4):248-312.

⁶ American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. 2nd ed. Washington (DC): American Psychiatric Association (APA); 2009 Jan. 90 p. [609 references]

⁷ American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. Arlington (VA): American Psychiatric Association; 2004 Nov. 57 p. [463 references]

⁸ ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

⁹ IRSNA : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Le propranolol (bêtabloquant) peut être utilisé ponctuellement pour des situations d'anxiété de performance (entretien d'embauche, etc.). En deuxième intention, d'autres traitements peuvent être utilisés hors AMM, tels que le moclobémide, la gabapentine, l'iproniazide, après avis spécialisé. Les benzodiazépines peuvent être utilisées en association au traitement de fond sur de courtes durées en cas d'anxiété aiguë invalidante.

05.2 Trouble panique avec ou sans agoraphobie

Le trouble panique (TP) se caractérise par la présence d'attaques récurrentes et inattendues de panique suivies de la crainte persistante pendant au moins un mois d'avoir une autre attaque de panique, de préoccupations quant aux implications possibles ou aux conséquences de ces attaques de panique, ou d'un changement significatif de comportement en relation avec les attaques. L'évolution du trouble est habituellement chronique (manifestations épisodiques entrecoupées de rémission ou symptomatologie continue). Les craintes portant sur une nouvelle attaque ou ses implications sont souvent associées au développement d'un comportement d'évitement qui peut avoir les critères d'une agoraphobie et engendrer un handicap social.

Les objectifs de la prise en charge du TP sont d'éviter la survenue des crises, de supprimer l'anxiété anticipatoire et de mettre fin aux conduites d'évitement. Trois types d'intervention sont recommandés : les psychothérapies, en particulier les thérapies cognitivo-comportementales (TCC), les traitements médicamenteux (antidépresseurs) et la gestion par soi-même.

Selon les recommandations de l'ANSM (ex-Afssaps) de 2006, les antidépresseurs sont sans effet thérapeutique sur la crise elle-même, une fois qu'elle est déclenchée.

Parmi les antidépresseurs, certains ISRS et un IRSNA (cf. chapitre 6.1.1), peuvent être utilisés. La clomipramine, un antidépresseur tricyclique est recommandé en 2^{ème} intention, pour des raisons de tolérance.

Selon les recommandations de la HAS de 2007, en traitement de la phase aiguë (12 premières semaines), les TCC et les médicaments ont montré globalement une efficacité équivalente. L'association médicament et thérapie cognitivo-comportementale n'est pas recommandée.

A la fin des 12 semaines, l'évaluation de l'efficacité du traitement doit permettre de prendre la décision de poursuivre ou de modifier le schéma thérapeutique.

05.3 Etat de stress post-traumatique

L'état de stress post-traumatique (ESPT) est le développement de symptômes caractéristiques faisant suite à l'exposition à un facteur de stress traumatique dans lequel le sujet a vécu, a été témoin ou a été confronté à un événement ou des événements durant lesquels des individus ont pu mourir ou être très gravement blessés ou bien ont été menacés de mort ou de grave blessure ou bien durant lesquels son intégrité physique ou celle d'autrui a pu être menacée. La réponse de la personne à l'événement doit comprendre une peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur.

Les symptômes caractéristiques résultant de l'exposition à un traumatisme extrême comprennent le fait de revivre de manière persistante l'événement traumatique, un évitement persistant des stimuli associés au traumatisme avec émoussement des réactions générales et des symptômes persistants d'activation neuro-végétative.

Les objectifs de la prise en charge de l'ESPT sont de diminuer les symptômes, les comorbidités et les incapacités après un événement traumatique, de réduire le niveau de détresse et de prévenir les récurrences à long terme, d'améliorer le fonctionnement et la qualité de vie tout en obtenant le minimum d'effets indésirables des traitements.

Les psychothérapies sont recommandées, en particulier les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) centrées sur le traumatisme ou la désensibilisation avec mouvements oculaires (EMDR¹⁰).

¹⁰ EMDR: *Eye Movement Desensitization and Reprocessing*. L'EMDR est contre-indiquée en cas de pathologie psychotique.

Le traitement médicamenteux est indiqué dans les formes chroniques durant depuis plus d'un an (dépression quasi systématiquement associée). Certains ISRS sont recommandés (cf. chapitre 6.1.3). En cas d'échec, d'autres médicaments peuvent être utilisés hors AMM : les autres ISRS (fluoxétine, fluvoxamine) ou les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, imipramine). L'efficacité de l'association thérapie cognitivo-comportementale et ISRS peut-être supérieure à celle de chaque traitement isolément.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs ne sont définis que dans le cadre de l'inscription de ZOLOFT 25 mg et 50 mg en gélules dans les nouvelles indications « trouble panique avec ou sans agoraphobie », « trouble de l'anxiété sociale » et « état de stress post-traumatique ».

06.1 Médicaments

Trouble panique avec ou sans agoraphobie

DCI	NOM	Laboratoire	CPT* identique oui / non	Prise en charge
Citalopram**	SEROPRAM	LUNDBECK	oui	Ville : 65% Collectivités
Escitalopram	SEROPLEX	LUNDBECK	oui	Ville : 65% Collectivités
Paroxétine	DEROXAT	GSK	oui	Ville : 65% Collectivités
Paroxétine	DIVARIUS	CHIESI	oui	Ville : 65% Collectivités
Venlafaxine	EFFEXOR LP	PFIZER	non (IRSNA)	Ville : 65% Collectivités

*classe pharmaco-thérapeutique

**Indiqué dans la prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie

La Commission de la transparence a donné un SMR important aux ISRS qui ont l'AMM dans cette indication.

Trouble de l'anxiété sociale

DCI	NOM	Laboratoire	CPT* identique oui/non	Prise en charge
Escitalopram	SEROPLEX	LUNDBECK	oui	Ville : 65% Collectivités
Paroxétine	DEROXAT	GSK	oui	Ville : 65% Collectivités
Paroxétine	DIVARIUS	CHIESI	oui	Ville : 65% Collectivités
Venlafaxine	EFFEXOR LP	PFIZER	non (IRSNA)	Ville : 65% Collectivités

*classe pharmaco-thérapeutique

La Commission de la transparence a donné un SMR modéré aux ISRS ayant l'AMM dans cette indication.

Etat de stress post-traumatique

DCI	NOM	Laboratoire	CPT* identique oui/non	Prise en charge
Paroxétine	DEROXAT	GSK	oui	Ville : 65% Collectivités
Paroxétine	DIVARIUS	CHIESI	oui	Ville : 65% Collectivités

*classe pharmaco-thérapeutique

La Commission de la transparence a donné un SMR important aux ISRS ayant l'AMM dans cette indication.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents même si les ISRS sont à considérer plus particulièrement dans la mesure où ils appartiennent à la même classe pharmacothérapeutique que la sertraline.

07 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

Date de l'avis (motif de la demande)	14 décembre 2005 (renouvellement de l'inscription)
Indication	<u>ZOLOFT 25 mg</u> Chez l'adulte : <ul style="list-style-type: none">- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).- Troubles obsessionnels compulsifs. Chez l'enfant de 6 à 17 ans : <ul style="list-style-type: none">- Troubles obsessionnels compulsifs. <u>ZOLOFT 50 mg</u> Chez l'adulte : <ul style="list-style-type: none">- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).- Prévention des récives dépressives chez des patients présentant un trouble unipolaire.- Troubles obsessionnels compulsifs. Chez l'enfant de 6 à 17 ans : <ul style="list-style-type: none">- Troubles obsessionnels compulsifs.
SMR (libellé)	« Le service médical rendu est important ».
ASMR (libellé)	Sans objet
Etudes demandées	Sans objet

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Episodes dépressifs majeurs

Le laboratoire a fourni de nouvelles données^{11,12,13,14,15,16}.

Elles ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la transparence.

Prévention des récurrences d'épisodes dépressifs majeurs

Le laboratoire a fourni une publication¹⁷.

Elle n'est pas susceptible de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la transparence.

Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) chez l'adulte ainsi que chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans

Le laboratoire a fourni de nouvelles données^{18,19}.

Elles ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la transparence.

¹¹ Ventura D, Armstrong EP, Skrepnek GH et al. Escitalopram versus sertraline in the treatment of major depressive disorder. A randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2007 ; 23 : 245-50

¹² Shelton RC, Haman KL, Rapaport MH et al. A randomized, double blind active-control study of sertraline versus venlafaxine XR in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006. 67 : 1674-81.

¹³ Sir A, D'Souza RF, Uguz S et al. Randomized trial of sertraline versus venlafaxine XR in major depression : efficacy and discontinuation symptoms. *J Clin Psychiatry* 2005 ; 66 : 1312-20

¹⁴ Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(2): Art. No. :CD006117

¹⁵ Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants : a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 746-58.

¹⁶ Cipriani A, Furukawa TA, Geddes JR et al. Does randomized evidence support sertraline as first-line antidepressant for adults with acute major depression? A systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2008 ; 69 : 1732-42.

¹⁷ Hansen R, Gaynes B, Thieda P et al. Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants. *Psychiatr Serv*, 2008 ; 59 : 1121-30.

¹⁸ Soomro GM, Altman DG, Rajagopal S, et al. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(1): Art. No.: CD001765

¹⁹ O'Kearney R. Benefits of cognitive-behavioural therapy for children and youth with obsessive-compulsive disorder: re-examination of the evidence. *Aust N Z J Psychiatry* 2007; 41 : 199-212.

Trouble panique (TP), avec ou sans agoraphobie

Le laboratoire a fourni six études qui sont résumées dans le tableau suivant :

Etude	Objectif et méthode	Effectifs N	Principaux critères d'inclusion	Critère principal d'évaluation	Résultats
Etude 90CE21- 0514 (1995)	Etude randomisée en double aveugle, évaluant l'efficacité (et la tolérance) de 3 doses de sertraline (50, 100 et 200 mg/j) versus placebo. Durée : 2 semaines de sevrage (placebo, simple aveugle) suivies de 12 semaines de traitement en double aveugle.	N : 157 Analyse de l'efficacité sur 150 patients randomisés en 4 bras d'effectifs similaires.	- Patients adultes ambulatoires ayant un TP avec ou sans agoraphobie (selon les critères du DSM-III-R ²⁰). - un score sur l'échelle d'anxiété de Hamilton ²¹ ≥ 18 et sur l'échelle de dépression de Hamilton ²² (sur 21 items) ≤ 17 à la fin de la période de sevrage (avec un score ≤ 2 sur le 1 ^{er} item de cette échelle). - ≥ 4 attaques de panique dont au moins une inattendue, survenues pendant les 4 semaines avant la période de sevrage. - ≥ 3 attaques de panique pendant la période de sevrage.	Nombre d'attaques de panique* par semaine (définies par les critères DSM-III-R et mesuré grâce à l'échelle PAAS**).	Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes sur le critère principal.
Etude 90CE21- 0529 (1995)	Etude randomisée en double aveugle, évaluant l'efficacité (et la tolérance) de 3 doses de sertraline (50, 100 et 200 mg/j) versus placebo. Durée : 2 semaines de sevrage (placebo, simple aveugle) suivies de 12 semaines de traitement en double aveugle.	N : 178 Analyse de l'efficacité sur 172 patients randomisés en 4 bras d'effectifs similaires.	Mêmes critères d'inclusion que pour l'étude précédente 90CE21-0514.		La réduction moyenne des attaques de panique a été de 82% dans le groupe sertraline et de 65% dans le groupe placebo. La différence entre les groupes était statistiquement significative (p = 0,002).
Etude 93CE21-	Etude randomisée en double aveugle, évaluant l'efficacité (et la tolérance) de la sertraline versus placebo, La sertraline a été administrée à	N : 173 Analyse de l'efficacité sur 166 patients répartis en 2 bras (N	- Patients adultes ambulatoires ayant un TP avec ou sans agoraphobie (selon les critères du DSM-III-R). - un score sur l'échelle		La réduction moyenne des attaques de panique a été de 80% dans le groupe sertraline et de 70% dans le groupe placebo. La différence entre les groupes était statistiquement significative (p = 0,029).

²⁰ DSM-III-R : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

²¹ Echelle d'anxiété de Hamilton sur 14 items décrivant des états et des groupes de symptômes et notés ainsi : 0 = absent, 1 = léger, 2 = modéré, 3 = sévère, 4 = très sévère.

²² Echelle de dépression de Hamilton sur 21 items. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol 1967;6:278-296.

<p>0629 (1995)</p>	<p>la dose de 25 mg/j pendant 1 semaine puis ajustée entre 50 et 200 mg/j.</p> <p>Durée : 2 semaines de sevrage (placebo, simple aveugle) suivies de 10 semaines de traitement en double aveugle.</p>	<p>sertraline = 79 et N placebo = 87)</p>	<p>d'anxiété de Hamilton ≥ 18 et sur l'échelle de dépression de Hamilton (sur 21 items) ≤ 17 à la fin de la période de sevrage.</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 4 attaques de panique dont au moins une inattendue, survenues pendant les 4 semaines avant la période de sevrage. - Un score DSM-III-R caractérisant les attaques de panique compris entre 3 et 100 lors des 2 semaines de sevrage. 		
<p>Etude 93CE21-0630 (1995)</p>	<p>Etude randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité (et la tolérance) de la sertraline versus placebo.</p> <p>La sertraline a été administrée à la dose de 25 mg/j pendant 1 semaine puis ajustée entre 50 et 200 mg/j.</p> <p>Durée : 2 semaines de sevrage (placebo, simple aveugle) suivies de 10 semaines de traitement en double aveugle.</p>	<p>N : 178 Analyse de l'efficacité sur 176 patients répartis en 2 bras (N sertraline = 88 et N placebo = 88)</p>	<p>Mêmes critères d'inclusion que pour l'étude 93CE21-0629.</p>	<p>Même critères d'évaluation que pour l'étude 90CE21-0514.</p>	<p>La réduction moyenne des attaques de panique a été de 79% dans le groupe sertraline et de 69% dans le groupe placebo. La différence entre les groupes était statistiquement significative ($p = 0,014$).</p>
<p>Etude 93CE21-0646 (1999)</p>	<p>Etude randomisée en double aveugle, évaluant l'efficacité (et la tolérance) de la sertraline versus placebo.</p> <p>La sertraline a été administrée à la dose de 25 mg/j pendant 1 semaine puis ajustée entre 50 et 100 mg/j.</p> <p>Durée : 2 semaines de sevrage (placebo, simple aveugle) suivies de 10 semaines de traitement en double aveugle.</p>	<p>N : 204 Analyse de l'efficacité sur 196 patients répartis en 2 bras (N sertraline = 99 et N placebo = 97)</p>			<p>Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes sur le critère principal.</p>
<p>Etude</p>	<p>Etude évaluant la tolérance à long terme de la sertraline (objectif principal) et évaluant l'efficacité</p>	<p>N : 398 patients inclus dans la période ouverte.</p>	<p>- Patients adultes ambulatoires ayant un TP avec ou sans agoraphobie (critères du DSM-</p>	<p>-Nombre d'attaques de panique par semaine (définies par les critères</p>	<p>-Période ouverte : - Amélioration statistiquement significative ($p < 0,001$) sur la réduction du nombre d'attaques de</p>

<p>93CE21-0631 (1999)</p>	<p>de la sertraline versus placebo dans la prévention des rechutes***.</p> <p>La sertraline a été administrée à la dose de 25 mg/j pendant 1 semaine puis ajustée entre 50 et 200 mg/j.</p> <p>Durée : 52 semaines en ouvert pendant lesquelles les patients prenaient de la sertraline suivies d'une période de 28 semaines randomisée en double aveugle pendant laquelle les patients prenaient de la sertraline ou un placebo.</p>	<p>Puis, analyse de l'efficacité sur 183 patients répartis en 2 bras (N sertraline = 93 et N placebo = 90).</p>	<p>III-R) et ayant terminé une des études 93CE21-0629, 93CE21-0630 ou 93CE21-0646)</p>	<p>DSM-III-R et mesuré grâce à l'échelle PAAS), nombre d'attaques de symptômes limités, anxiété anticipatoire (% du temps à s'inquiéter).</p> <p>- variations par rapport à la valeur de référence du score MC-PAS (<i>Multicenter Panic Anxiety Scale</i>), du score CGI (pour déterminer la réponse au traitement), du score sur l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A), du score PGE (<i>Patient Global Evaluation</i>), du score de qualité de vie.</p>	<p>panique, d'attaques de panique de symptômes limités, d'anxiété anticipatoire et sur les scores MC-PAS, CGI (sévérité et amélioration), HAM-A et PGE.</p> <p>- Aucune différence observée sur les autres critères.</p> <p>-<u>Période en double aveugle</u> : Une différence a été observée sur :</p> <p>- l'anxiété anticipatoire (groupe sertraline 1,05 versus groupe placebo 5,06, p = 0,045).</p> <p>- le score CGI sévérité (groupe sertraline 0,32 versus groupe placebo 0,80, p = 0,026) Et le score CGI amélioration (groupe sertraline 0,34 versus groupe placebo 0,90, p = 0,006)</p> <p>-le score PGE (groupe sertraline 0,23 versus groupe placebo 0,75, p = 0,008.</p> <p>- le délai de sortie d'étude en raison d'une rechute ou d'une réponse clinique insuffisante (p = 0,018)</p> <p>-le délai de survenue de la première exacerbation aigue du TP (p = 0,002)</p> <p>Aucune différence n'a été observée sur le nombre d'attaques de panique, le nombre d'attaques de panique de symptômes limités, le score MC-PAS, le score HAM-A, et le score de qualité de vie.</p>
---	---	---	--	--	---

* Attaque de panique définie par : ≥ 4 symptômes selon les critères DSM-III-R

** PAAS : Panic and Anticipatory Anxiety Scale. Les patients tenaient un journal à partir duquel le score PAAS était évalué chaque semaine.

*** Selon le protocole, une rechute était définie lorsqu'un patient avait une augmentation de son score CGI (clinical global impressions) de 3 ou plus sur 3 visites consécutives pendant la période en double aveugle et, à la troisième visite, le patient remplissait toujours les critères DSM-III-R définissant le trouble panique et, à la troisième visite, le nombre d'attaques de panique rapporté pendant les 4 semaines précédentes était supérieur à celui enregistré pendant les 4 semaines précédant la fin de la semaine 52.

Trouble Anxiété Sociale (TAS)

Le laboratoire a fourni quatre études qui sont résumées dans le tableau suivant :

Etude	Objectif et méthode	Effectifs N	Principaux critères d'inclusion	Critère principal d'évaluation	Résultats
Etude R-0601 (2001)	<p>Etude randomisée en double aveugle dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité (et la tolérance) de la sertraline versus placebo.</p> <p>La sertraline a été administrée à la dose de 25 mg/j pendant 1 semaine puis ajustée entre 50 et 200 mg/j.</p> <p>Durée : 1 semaine en simple aveugle sous placebo suivie de 12 semaines de traitement en double aveugle sous sertraline ou placebo, suivie d'une période de réduction de dose.</p>	<p>415 patients randomisés dans la période en double aveugle</p> <p>Analyse de l'efficacité sur 401 patients (population ITT) répartis en 2 bras :</p> <p>N sertraline = 205 et N placebo = 196.</p>	<p>- Patients adultes ambulatoires ayant un TAS (selon les critères du DSM-IV) depuis au moins 2 ans.</p> <p>- Patients présentant des signes de peur et/ou d'évitement dans au moins 4 situations sociales dont au moins 2 concernaient des problèmes relationnels.</p> <p>- un score sur l'échelle LSAS (Liebowitz Social Anxiety Scale) $\geq 68$²³.</p> <p>- un score sur l'échelle de dépression de Hamilton (sur 17 items) ≤ 14 au moment de la sélection (avec un score < 2 sur le 1^{er} item de cette échelle).</p>	<p>- % de patients répondeurs au traitement (c'est-à-dire ayant un score sur l'échelle CGI d'amélioration de 1 ou 2)</p> <p>- variation du score sur l'échelle LSAS par rapport à la valeur de référence.</p>	<p>Une différence statistiquement significative (p = 0,001) sur le % de patients répondeurs a été observée entre le groupe sertraline (46,8% de répondeurs) et le groupe placebo (25,5% de répondeurs).</p> <p>Une différence statistiquement significative (p = 0,001) a été observée sur la variation du score LSAS entre le groupe sertraline (-31,3) et le groupe placebo (-21,4).</p>
Etude STL- NY-94- 004	<p>Etude randomisée en double aveugle dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité (et la tolérance) et les effets sur la qualité de vie de la sertraline (50 à 200 mg/jour) versus placebo.</p> <p>Durée : 1 semaine en simple aveugle sous placebo suivie de 20 semaines de traitement en double aveugle.</p>	<p>204 patients sont entrés dans l'étude.</p> <p>Analyse de l'efficacité sur 203 patients répartis en 2 bras :</p> <p>N sertraline = 134 et N placebo = 69.</p>	<p>- Patients adultes ambulatoires ayant un TAS (selon les critères du DSM-IV) depuis au moins 1 an ou patients ayant un épisode dépressif majeur (selon les critères du DSM-IV) à condition que le diagnostic ait été secondaire par rapport à la phobie sociale, la phobie sociale ayant commencé au moins cinq ans avant l'épisode actuel de dépression.</p> <p>- un score MADRS* ≤ 19</p> <p>- un score CGI-S ≥ 4</p>	<p>- % de patients répondeurs au traitement (c'est-à-dire ayant un score sur l'échelle CGI d'amélioration de 1 ou 2)</p> <p>- variation du score total BSPS (<i>Brief Social Phobia Scale</i>, échelle de phobie sociale de Duke.</p> <p>- la variation du score total FQ-SPS (<i>Fear Questionnaire social phobia factor score</i>),</p>	<p>Une différence statistiquement significative (p = 0,001) sur le % de patients répondeurs a été observée entre le groupe sertraline (53,0% de répondeurs) et le groupe placebo (29,0% de répondeurs).</p> <p>Une différence statistiquement significative (p = 0,001) a été observée sur la variation du score BSPS entre le groupe sertraline (-16,44) et le groupe placebo (-8,56).</p> <p>Une différence statistiquement significative (p = 0,001) a été observée sur la variation du score FQ-SPS entre le groupe sertraline (-7,84) et le groupe placebo (-2,60).</p>

²³ Les patients ayant un score LSAS ≥ 68 ont un trouble anxiété sociale modéré à sévère.

Etude STL- NY-94- 004C (2001)	<p>Etude randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo, d'une durée de 24 semaines, ayant un double objectif :</p> <p>-étudier si l'efficacité de la sertraline (50-200 mg) établie lors de l'étude initiale STL-NY-94-004 (d'une durée de 20 semaines) est maintenue pendant 24 semaines supplémentaires ;</p> <p>- étudier si les patients répondeurs (ayant un score CGI-I \leq 2) à 20 semaines de traitement vont avoir une rechute s'ils sont sous placebo pendant les 24 semaines supplémentaires.</p>	<p>65 patients dont : 25 dans le groupe sertraline/sertraline, 25 dans le groupe sertraline/placebo et 15 dans le groupe placebo/placebo.</p> <p>Deux analyses ont été conduites : sertraline/sertraline versus sertraline/placebo (analyse principale) et sertraline/sertraline versus placebo/placebo.</p>	<p>Patients adultes ambulatoires ayant un TAS, répondeurs dans l'étude STL-NY-94-004 (définis par un score CGI-I de 1 ou 2) après avoir reçu un traitement** pendant 20 semaines en double aveugle.</p>	<p>-Taux de rechute*** ou arrêt du traitement en raison d'un manque d'efficacité.</p> <p>-score CGI-S (sévérité)</p> <p>- taux de répondeurs au traitement (patients ayant un score CGI-I de 1 ou 2)</p> <p>- score CGI-I</p> <p>- score total BSPS (<i>Brief Social Phobia Scale</i>, échelle de phobie sociale de Duke), somme des items de peur 1-7, d'évitement 1-7, et physiologiques 8-11 ;</p> <p>-score FQ-SPS (<i>Fear Questionnaire social phobia factor score</i>), somme des items d'anxiété sociale 1-5.</p> <p>- score sur l'échelle CGI – Liebowitz (évalué par les médecins) et sur l'échelle SPS (<i>Social Phobia Scale</i>, score évalué par les patients).</p> <p>- La réponse au traitement, déterminée à partir des scores obtenus sur ces échelles et caractérisée comme « réponse complète », « réponse partielle », « absence de réponse », « réponse indéterminée ».</p>	<p>Le taux de rechute a été significativement plus important dans le groupe sertraline/ placebo (36%) que dans le groupe sertraline/sertraline (4%), (p = 0,005).</p> <p>Une amélioration significative a été observée sur les variations moyennes :</p> <p>- du score CGI-S avec une variation par rapport à la valeur de référence de -0,19 dans le groupe sertraline/sertraline et de 0,48 dans le groupe sertraline/placebo (p = 0,040) ;</p> <p>- du score total BSPS avec une variation par rapport à la valeur de référence de -2,04 dans le groupe sertraline/sertraline et de 3,25 dans le groupe sertraline/placebo (p = 0,035) ;</p> <p>- du score total FQ-SPS avec une variation par rapport à la valeur de référence de -1,07 dans le groupe sertraline/sertraline et de 2,16 dans le groupe sertraline/placebo, (p = 0,038).</p> <p>Aucune différence n'a été observée sur le score CGI-I et le taux de répondeurs au traitement.</p> <p>Une différence a été observée sur :</p> <p>- la variation ajustée entre l'analyse finale et la valeur de référence, du score total sur l'échelle CGI-Liebowitz (sévérité), entre le groupe sertraline (-9,9 \pm 0,46) et le groupe placebo (-7,6 \pm 0,46), p = 0,001 ;</p> <p>- le score sur l'échelle CGI-Liebowitz à l'analyse finale, entre le groupe sertraline (11,4 \pm 0,43) et le groupe placebo (13,6 \pm 0,43), p = 0,001 ;</p> <p>- la variation ajustée entre l'analyse finale et la valeur de référence, du score sur l'échelle SPS, entre le groupe sertraline (-14,7 \pm 1,00) et le groupe placebo (-11,2 \pm 0,99), p = 0,010.</p> <p>- A l'analyse finale, la réponse au traitement était plus importante dans le groupe sertraline que dans le groupe placebo (p = 0,001)</p>
Etude STL- N/S-95- 003 (2001)	<p>Etude de phase IV, randomisée en double aveugle évaluant l'efficacité, la tolérance et les effets sur la qualité de vie de la sertraline (50 à 150 mg/jour) par rapport au placebo associés ou non à une thérapie d'exposition.</p> <p>Durée : 1 semaine en simple aveugle sous placebo suivie d'une période de 24 semaines, elle-même suivie d'une période de réduction de dose et d'une période de suivi de la tolérance.</p>	<p>387 patients randomisés.</p> <p>Analyse de l'efficacité sur la population ITT, soit 387 patients, 196 dans le groupe sertraline et 191 dans le groupe placebo.</p>	<p>- Patients adultes ambulatoires ayant un TAS (selon les critères du DSM-IV) depuis au moins 1 ans.</p> <p>- un score MADRS \leq 20</p> <p>- un score sur l'échelle CGI-Liebowitz \geq 4.</p>	<p>- score sur l'échelle CGI – Liebowitz (évalué par les médecins) et sur l'échelle SPS (<i>Social Phobia Scale</i>, score évalué par les patients).</p> <p>- La réponse au traitement, déterminée à partir des scores obtenus sur ces échelles et caractérisée comme « réponse complète », « réponse partielle », « absence de réponse », « réponse indéterminée ».</p>	<p>Une différence a été observée sur :</p> <p>- la variation ajustée entre l'analyse finale et la valeur de référence, du score total sur l'échelle CGI-Liebowitz (sévérité), entre le groupe sertraline (-9,9 \pm 0,46) et le groupe placebo (-7,6 \pm 0,46), p = 0,001 ;</p> <p>- le score sur l'échelle CGI-Liebowitz à l'analyse finale, entre le groupe sertraline (11,4 \pm 0,43) et le groupe placebo (13,6 \pm 0,43), p = 0,001 ;</p> <p>- la variation ajustée entre l'analyse finale et la valeur de référence, du score sur l'échelle SPS, entre le groupe sertraline (-14,7 \pm 1,00) et le groupe placebo (-11,2 \pm 0,99), p = 0,010.</p> <p>- A l'analyse finale, la réponse au traitement était plus importante dans le groupe sertraline que dans le groupe placebo (p = 0,001)</p>

* MADRS: *Montgomery Asberg Depression Rating Scale*

** Les patients qui étaient sous placebo dans l'étude STL-NY-94-004 ont continué de prendre un placebo pendant l'étude STL-NY-94-004C et les patients qui étaient sous sertraline dans la première étude ont été ré-randomisés pour recevoir la sertraline ou un placebo pendant l'étude STL-NY-94-004C.

*** Le taux de rechute est défini par une augmentation du score CGI-I d'au moins 2 points à n'importe quel moment pendant cette étude par rapport à la valeur de référence, le score mesuré à la vingtième semaine de l'étude STL-NY-94-004.

Etat de stress post-traumatique (ESPT)

Le laboratoire a fourni six études qui sont résumées dans le tableau suivant :

Etude	Objectif et méthode	Effectifs N	Principaux critères d'inclusion	Critère principal d'évaluation	Résultats
Etude 95CE21- 0671²⁴ (1998)	<p>Etude randomisée en double aveugle dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité (et la tolérance) de la sertraline versus placebo.</p> <p>La sertraline a été administrée à la dose de 25 mg/j pendant 1 semaine puis ajustée entre 50 et 200 mg/j.</p> <p>Durée : 2 semaines en simple aveugle sous placebo suivies de 12 semaines de traitement en double aveugle sous sertraline ou placebo.</p>	<p>187 patients randomisés dans la période en double aveugle</p> <p>Analyse de l'efficacité sur 183 patients (population ITT) répartis en 2 bras : N sertraline = 93 et N placebo = 90</p>	<p>- Patients adultes ambulatoires ayant un trouble de stress post-traumatique (selon les critères du DSM-III-R – CAPS*-1) depuis au moins 6 mois.</p>	<p>- Le score total de sévérité sur la partie 2 de l'échelle CAPS (CAPS-2)</p> <p>- le score de sévérité CGI-S</p> <p>- le score d'amélioration CGI-I</p> <p>- le score total IES (<i>Impact of Event Scale</i>), mesuré par le patient.</p>	<p>Une différence statistiquement significative a été observée entre les groupes sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le score total de sévérité CAPS-2. La variation moyenne ajustée a été de -33,0 dans le groupe sertraline et de -23,2 dans le groupe placebo (p = 0,016). - le score CGI-S. La variation moyenne par rapport à la valeur de référence a été de -1,2 pour le groupe sertraline et de -0,8 pour le groupe placebo (p = 0,012) - le score CGI-I. La valeur moyenne a été de 2,5 pour le groupe sertraline et de 3,0 pour le groupe placebo (p = 0,016). <p>Aucune différence n'a été observée sur le score total IES.</p>
Etude 93CE21- 0640²⁵ (1998)	<p>Etude randomisée en double aveugle dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité (et la tolérance) de la sertraline versus placebo.</p> <p>La sertraline a été administrée à la dose de 25 mg/j pendant 1 semaine puis ajustée entre 50 et 200 mg/j.</p> <p>Durée : 1 semaine en simple aveugle sous placebo suivie de 12 semaines de traitement en double aveugle sous sertraline ou placebo.</p>	<p>208 patients randomisés.</p> <p>Analyse de l'efficacité sur la population ITT, soit 202 patients, 98 dans le groupe sertraline et 104 dans le groupe placebo.</p>			<p>Une différence statistiquement significative a été observée entre les groupes sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le score total de sévérité CAPS-2. La variation moyenne ajustée a été de -33,0 dans le groupe sertraline et de -26,2 dans le groupe placebo (p = 0,043). - le score CGI-S. La variation moyenne par rapport à la valeur de référence a été de -1,3 pour le groupe sertraline et de -1,0 pour le groupe placebo (p = 0,037) - le score CGI-I. La valeur moyenne a été de 2,3 pour le groupe sertraline et de 2,8 pour le groupe placebo (p = 0,014). - le score total IES. Une variation de -19,2 dans le groupe sertraline et de -14,1 dans le groupe placebo a été observée (p = 0,018).

²⁴ Brady K, Pearlstein T, Asnis GM et al. Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial.[comment]. JAMA 2000 ; 283 : 1837-1844.

²⁵ Davidson J R, Rothbaum BO, Van der Kolk BA et al. Multicenter, double-blind comparison of sertraline and placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder. Archives of General Psychiatry, 2001; 58: 485-492.

<p>Etude 93CE21-0641 (PFIZER 589, non publiée) (1998)</p>	<p>Etude randomisée en double aveugle dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité (et la tolérance) de la sertraline versus placebo. La sertraline a été administrée à la dose de 25 mg/j pendant 1 semaine puis ajustée entre 50 et 200 mg/j. Durée : 1 semaine en simple aveugle sous placebo suivie de 12 semaines de traitement en double aveugle sous sertraline ou placebo.</p>	<p>169 patients randomisés. Analyse de l'efficacité sur la population ITT, soit 166 patients, 84 dans le groupe sertraline et 82 dans le groupe placebo.</p>			<p>Aucune différence n'a été observée entre les groupes.</p>
<p>Etude 96CE21-0682 (PFIZER 588, non publiée) (1998)</p>	<p>Etude randomisée en double aveugle dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité (et la tolérance) de la sertraline versus placebo. La sertraline a été administrée à la dose de 25 mg/j pendant 1 semaine puis ajustée entre 50 et 200 mg/j. Durée : 2 semaines en simple aveugle sous placebo suivies de 12 semaines de traitement en double aveugle sous sertraline ou placebo.</p>	<p>193 patients randomisés. Analyse de l'efficacité sur la population ITT, soit 188 patients, 94 dans le groupe sertraline et 94 dans le groupe placebo.</p>	<p>Même critères d'inclusion que pour l'étude précédente 95CE21-0671.</p>	<p>Même critères d'évaluation que pour l'étude précédente 95CE21-0671.</p>	<p>Aucune différence n'a été observée entre les groupes.</p>
<p>Etude 95CE21-0672 (non publiée) (1999)</p>	<p>Etude ouverte d'une durée de 24 semaines dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité (et la tolérance) à long terme de la sertraline (25 à 200 mg/jour) chez des patients ambulatoires ayant un trouble de stress post-traumatique et ayant terminé les études 95CE21-0671 ou 96CE21-0682, soit 12 semaines de traitement par sertraline ou placebo en double aveugle.</p>	<p>252 patients inclus dans l'étude. Analyse de l'efficacité sur la population ITT, soit 249 patients.</p>	<p>Patients adultes ambulatoires ayant un trouble de stress post-traumatique et ayant terminé les études de 12 semaines de traitement en double aveugle 95CE21-0671 ou 96CE21-0682</p>		<p>- Pour l'ensemble des patients inclus dans cette étude, la variation moyenne sur le score total de sévérité CAPS-2 et sur le score total IES par rapport à la valeur de référence mesurée au début de l'étude 95CE21-0672 a été respectivement de -15,57 (IC95% [-18,6 ; -12,6], p < 0,05) et de -7,46 (IC95% [-9,1 ; -5,8], p < 0,0001). - Pour les patients traités par sertraline dans les études 95CE21-0671 et 96CE21-0682, la variation moyenne sur le score total de sévérité CAPS-2 et sur le score total IES par rapport à la valeur de référence mesurée dans les 2 études précitées a été respectivement de -48,10 (IC95%</p>

Etude 96CE21-0703²⁶ (1999)	Etude randomisée en double aveugle d'une durée de 28 semaines dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité (et la tolérance) de la sertraline (25 à 200 mg/jour) versus placebo dans la prévention des rechutes chez des patients : - ayant un trouble de stress post-traumatique - et ayant terminé l'étude 95CE21-0672 ouverte d'une durée de 24 semaines dans laquelle ils étaient répondeurs au traitement.	96 patients randomisés. Analyse de l'efficacité sur 84 patients, 38 dans le groupe sertraline et 46 dans le groupe placebo.	Patients adultes ambulatoires ayant un trouble de stress post-traumatique, répondeurs dans l'étude 95CE21-0672 après 24 semaines de traitement.	-Le délai et le taux de rechute** ou arrêt du traitement en raison d'un manque d'efficacité. - délai de survenue de la première exacerbation aigüe du trouble de stress post-traumatique - taux d'exacerbations aiguës	[-52,2 ; -44,0], p < 0,0001) et de -25,07 (IC95% [-28,0 ; -22,1], p < 0,0001). - Pour l'ensemble des patients inclus dans cette étude, la variation moyenne sur les scores CGI-S et CGI-I par rapport à la valeur de référence mesurée au début de l'étude 95CE21-0672 a été respectivement de -0,65 (IC95% [-0,8 ; -0,5], p < 0,0001) et de -0,61 (IC95% [-0,8 ; -0,5], p < 0,0001). - Pour les patients traités par sertraline dans les études 95CE21-0671 et 96CE21-0682, la variation moyenne sur les scores CGI-S et CGI-I par rapport à la valeur de référence mesurée dans les 2 études précitées a été respectivement de -1,70 (IC95% [-1,9 ; -1,5], p < 0,0001) et de -0,46 (IC95% [-0,7 ; -0,3], p < 0,0001). - Le taux de patients en rechutes dans le groupe sertraline était de 5.3% (2/38) et de 26.1% (12/46) dans le groupe placebo (p=0.0166). - 15.8% (6/38) des patients sous sertraline et 45.7% (21/46) des patients sous placebo sont sortis de l'étude en raison d'une rechute ou d'une réponse clinique insuffisante. La différence entre les groupes était statistiquement significative (p = 0,0047). - 15.8% (6/38) des patients sous sertraline et 52.2% (24/46) sous placebo ont eu une exacerbation aigüe. La différence entre les groupes était statistiquement significative (p = 0,0006).
---	---	---	---	--	---

*CAPS : *Clinician Administered PTSD Scale*

**Un patient était considéré comme « en rechute » si sur 2 visites consécutives étaient observées :

- une amélioration du score CGI de 3 ou plus.
- une augmentation du score CAPS-2 d'au moins 30% par rapport à la valeur de référence, le score obtenu à la fin de l'étude 95CE21-0672.
- une dégradation de l'état clinique jugée par l'investigateur.

²⁶ Davidson J, Pearlstein T, Lonnberg P et al. Efficacy of sertraline in preventing relapse of posttraumatic stress disorder: Results of a 28-week doubleblind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 2001;158: 1974-1981.

Par ailleurs, une revue Cochrane²⁷ publiée en 2006 a analysé l'intérêt des traitements pharmacologiques (antidépresseurs, benzodiazépines, antipsychotiques) dans la prise en charge des ESPT. Trente-cinq études à court terme (14 semaines ou moins) ont été incluses (4 597 patients) dont 21 incluaient un bras ISRS (citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline).

Globalement, l'efficacité des médicaments a été supérieure à celle du placebo sur la diminution des symptômes (17 études ; n = 2 507 ; différence moyenne médicament versus placebo sur le score CAPS : - 5,76 points [IC 95 % - 8,16 à - 3,36]).

La classe des ISRS contribuait le plus à cette efficacité (82,4 %) (12 études ; n = 1 907 ; différence moyenne versus placebo sur le score CAPS : - 5,95 [IC 95% -8,9 à -3]). Parmi les ISRS inclus, la paroxétine et la sertraline ont été plus efficaces que le placebo sur la diminution des symptômes (paroxétine : 4 études ; n = 940 ; différence moyenne versus placebo sur le score CAPS : - 10,49 [IC 95% - 13,87 à - 7,11] ; sertraline : 6 études²⁸ ; n = 875 ; différence moyenne versus placebo sur le score CAPS : - 3,78 [IC 95% - 6,9 à - 0,65]). Il n'a pas été observé de différence d'efficacité par rapport au placebo pour citalopram et fluoxétine (citalopram : 1 étude ; n = 33 ; différence moyenne versus placebo sur le score CAPS : - 13,41 [IC 95% - 35 à - 8,18] ; fluoxétine : 1 étude ; n = 59 ; différence moyenne versus placebo sur le score CAPS : - 0,9 [IC 95% - 12,31 à 10,51]).

La revue Cochrane a également identifié trois études ayant comparé la sertraline à un autre antidépresseur : 2 études versus nefazodone [non commercialisé en France] et 1 étude versus venlafaxine qui n'ont pas montré de différence d'efficacité sur la diminution des symptômes (sertraline versus nefazodone : n = 80 ; différence moyenne standardisée : - 0,19 [IC 95% - 0,63 à 0,25] ; sertraline versus venlafaxine : n = 352 ; différence moyenne standardisée : - 0,01 [IC 95% - 0,22 à 0,20]).

En 2005, le NICE²⁹ a analysé l'intérêt des traitements pharmacologiques produit par produit dans la prise en charge des ESPT.

Pour la paroxétine, 4 études ont été incluses dans la méta-analyse. Le NICE conclut à une efficacité de la paroxétine par rapport au placebo mais avec une taille d'effet faible < 0,5³⁰ (3 études ; n = 1 070 ; différence moyenne standardisée sur le score CAPS : - 0,42 [IC 95 % - 0,55 à - 0,3]).

Pour la sertraline, 6 études ont été incluses dans la méta-analyse (il s'agit des 5 études randomisées citées précédemment BRADY 2000, DAVIDSON 2001a et b, PFIZER 588 et 589 et de l'étude ZOHAR 2002³¹). Selon l'analyse du NICE, les données ne permettent pas de conclure à une efficacité supérieure de la sertraline par rapport au placebo sur la diminution des symptômes (6 études ; n = 1 123 ; différence moyenne standardisée sur le score CAPS : - 0,26 [IC 95 % - 0,51 à - 0,00]).

²⁷ Stein DJ, Ipser JC, Seedat S. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1.

²⁸ Il s'agit des 4 études à court terme citées précédemment BRADY 2000, DAVIDSON 2001a, PFIZER 588 et 589 et de deux études non présentées dans le dossier déposé par le laboratoire (ZOHAR 2002 ; n = 42 [vétérans de guerre] ; sertraline versus placebo ; 12 semaines ; BRADY 2004 [non publiée] ; n = 94 ; sertraline versus placebo ; 12 semaines).

²⁹ National Institute for Clinical Excellence. Post-traumatic stress disorder The management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. National Clinical Practice Guideline Number 26. 2005. www.nice.org.uk

³⁰ La classification de la taille d'effet proposée par Cohen et al. : 0,2 = effet faible ; 0,5 = effet moyen ; 0,8 = effet important.

³¹ Zohar J, Amital D, Miodownik C et al. Double-blind placebo-controlled pilot study of sertraline in military veterans with posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002;22:190-195.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Données issues des études cliniques

Les études fournies par le laboratoire ont évalué la tolérance de la sertraline. Les effets indésirables observés sont compatibles avec l'information disponible dans les RCP de ZOLOFT 25 mg et 50 mg en gélules.

Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le PSUR couvrant la période du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2011. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a revu notamment :

- les événements liés aux saignements et/ou hémorragies (demande provenant du précédent PSUR). Il n'y a pas de nouveau signal.
- les événements liés au suicide (engagement pris par le titulaire de l'AMM lors du dernier PSUR de réexaminer cet événement). Il n'y a pas de nouveau signal toutefois, les événements liés au suicide seront revus dans le prochain PSUR.
- les événements inattendus peu fréquemment rapportés (agranulocytose, aplasie médullaire, torsades de pointes, rhabdomyolyse, allongement de l'intervalle QT). Il n'a pas été identifié de nouveau signal.
- les événements hépatobiliaires (en accord avec l'engagement pris par le titulaire de l'AMM dans le précédent PSUR). Il n'y a pas eu de cas rapporté dans le PSUR.

En réponse à l'évaluation du précédent PSUR, deux revues cumulatives ont été faites, l'une concernant des cas de dystonie et l'autre des cas d'acathisie. L'ajout de ces événements au paragraphe 4.8 du « Core data sheet » est en cours d'étude par le titulaire de l'AMM.

Données issues du RCP

Suite à une harmonisation Européenne du RCP des médicaments à base de sertraline, des modifications du RCP de ZOLOFT 25 mg et 50 mg en gélules ont été apportées. Elles concernent notamment les rubriques suivantes :

- mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi
- effets indésirables

(cf. tableaux en annexe)

Pour rappel, l'utilisation de ZOLOFT 25 mg et 50 mg est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans, à l'exception des patients présentant des troubles obsessionnels compulsifs âgés de 6 à 17 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo (cf. RCP).

Autres données

Dans le cadre du renouvellement de l'inscription de ZOLOFT 25 mg et 50 mg, le laboratoire a fourni les données suivantes :

- un rapport³² publié par la FDA en 2006 sur la prise d'antidépresseurs et la suicidalité chez l'adulte ;
- une analyse secondaire³³ sur une étude randomisée en double aveugle versus placebo dont l'objectif est d'évaluer les effets de la sertraline sur les idées et le comportement suicidaires chez des patients âgés de plus de 60 ans ayant un épisode dépressif majeur.
- une revue systématique³⁴ sur la tolérance des antidépresseurs de seconde génération.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la transparence.

³² Laughren TP. Clinical review: relationship between antidepressant drugs and suicidality in adults. FDA 2006.

³³ Nelson JC, Delucchi K, Schneider L. Suicidal thinking and behavior during treatment with sertraline in late-life depression. Am J Geriatr Psychiatry 2007 ; 15:7

³⁴ Gartlehner G, Thieda P, Hansen RA et al. Comparative risk for harms of second-generation antidepressants. A systematic review and meta-analysis. Drug Saf 2008 ; 31: 851-65.

D'après l'EMA, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'est engagé à :

- « entreprendre une étude de sécurité à long terme visant à examiner les aspects suivants : croissance, maturation sexuelle, développement cognitif et émotionnel afin d'étayer l'indication pédiatrique pour les TOC chez des patients âgés de 6 à 17 ans. Cette étude inclut un groupe constitué de patients pédiatriques suivant une psychothérapie uniquement à des fins de comparaison »

- et « à fournir les données non cliniques pertinentes sur la toxicité chez de jeunes animaux disponibles dans le domaine public afin de justifier la raison pour laquelle il est inutile de produire des données supplémentaires dans ce domaine »,

L'ANSM effectue actuellement un suivi de pharmacovigilance sur des antidépresseurs, notamment ZOLOFT 25 et 50 mg (gélules) concernant les cas de « troubles de la personnalité et du comportement » et de « problèmes légaux » reçus depuis le début de commercialisation des produits jusqu'au 30 avril 2011.

L'ANSM a effectué un suivi national de pharmacovigilance pour tous les antidépresseurs ayant une indication chez les enfants et les adolescents. Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, 61 notifications chez l'enfant ou l'adolescent ont été retrouvées avec la sertraline codée en médicament suspect et 2 en interaction (sans limite de temps). Aucun cas de retard de croissance ou de la maturation sexuelle n'a été signalé en France. Au niveau international, entre 2001 et 2009, 2 cas de retard de croissance et 2 cas de retard pubertaire ont été rapportés. Le comité technique de pharmacovigilance a décidé d'arrêter ce suivi (sous réserve de la mise à disposition et de la présentation en comité technique de pharmacovigilance des résultats de l'étude de cohorte rétrospective menée par les services de psychiatrie infanto-juvénile de l'hôpital Robert Debré et du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière qui doit se terminer fin 2012).

08.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2012), ZOLOFT (sous ses deux présentations) a fait l'objet de 595 768 prescriptions dont 77% pour la présentation à 50 mg et 23% pour la présentation à 25 mg.

08.4 Résumé & discussion

Suite à une harmonisation européenne des résumés des caractéristiques du produit de ZOLOFT 25 mg et 50 mg en gélules, les indications « trouble anxiété sociale », « trouble panique avec ou sans agoraphobie » et « état de stress post-traumatique » ont été ajoutées.

Dans le cadre de l'inscription de ZOLOFT 25 mg et 50 mg en gélules dans ses nouvelles indications, le laboratoire a déposé :

- six études dans le trouble panique avec ou sans agoraphobie.

Sur trois études d'une durée de 10 semaines, deux d'entre elles ont montré une amélioration statistiquement significative sur la réduction des attaques de panique par rapport au groupe placebo.

Sur deux études d'une durée de 12 semaines comparant différents dosages de sertraline, une étude a montré une amélioration statistiquement significative sur la réduction des attaques de panique par rapport au groupe placebo sans montrer de différence en termes d'efficacité entre les différents dosages de sertraline.

Une étude à long terme n'a pas apporté les preuves suffisantes pour démontrer l'efficacité de la sertraline dans la prévention des rechutes.

- quatre études dans le trouble de l'anxiété sociale.

Ces études ont montré dans l'ensemble une amélioration statistiquement significative à court terme et à long terme sur les critères d'évaluation (pourcentage de répondeurs au traitement, variation du score sur l'échelle d'anxiété de Liebowitz, variation du score sur l'échelle de phobie sociale de Duke,...etc.) par rapport au groupe placebo. Cependant, le trouble anxiété sociale est

une entité regroupant des atteintes hétérogènes et mal définies pour lesquelles la sertraline a ou pas, selon la sévérité, un intérêt clinique.

- six études dans l'état de stress post-traumatique.

Deux études à court terme ont montré une amélioration statistiquement significative sur les critères d'évaluation, en particulier le score total de sévérité sur l'échelle CAPS-2 (Clinician-Administered PTSD) et deux études à court terme n'ont pas montré de différence par rapport au groupe placebo. L'absence de différence observée entre les groupes dans l'étude 93CE21-0641 peut s'expliquer par le fait que les patients inclus étaient des anciens combattants, « population notoirement résistante au traitement ». Dans l'étude 96CE21-0682, la raison de l'absence de différence entre les traitements reste inexpliquée bien qu'elle soit probablement liée à la performance élevée, tout à fait inattendue, dans le groupe sous placebo (selon le CHMP).

Deux autres études d'une durée de 24 et 28 semaines ont montré une amélioration sur les critères d'évaluation (score total de sévérité sur l'échelle CAPS-2, taux de patients en rechutes...).

La transposabilité des données des essais est non assurée en raison de doutes sur la possibilité d'extrapolation de ces résultats à des traumatismes d'apparition récente (essais portant sur des traumatismes anciens).

Les données de tolérance reposent principalement sur les modifications des RCP de ZOLOFT 25 mg et 50 mg en gélule, apportées suite à une harmonisation Européenne (cf. tableau en annexe).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{1, 2,35,36,37,38}

Depuis le dernier renouvellement d'inscription du 14 décembre 2005, la place de ZOLOFT dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée concernant les indications « épisodes dépressifs majeurs », « prévention des récurrences d'épisodes dépressifs majeurs » et « troubles obsessionnels compulsifs chez l'adulte ainsi que chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans ».

Dans les indications « trouble panique avec ou sans agoraphobie », « trouble anxiété sociale » et « état de stress post-traumatique », ZOLOFT (comme les autres ISRS) peut être utilisé en première ou deuxième intention (après une psychothérapie).

³⁵ HAS. Guide affection de longue durée. Affections psychiatriques de longue durée. Troubles dépressifs récurrents ou persistants de l'adulte. Février 2009

³⁶ Le bon usage des antidépresseurs au cours des troubles dépressifs chez l'adulte. AFSSAPS, avril 2005.

³⁷ Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2012 ; 51: 98-113

³⁸ Trangle M, Dieperink B, Gabert T, et al. Major depression in adults in primary care. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2012 ; 119 p

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

Prévention des récurrences d'épisodes dépressifs majeurs

Les épisodes dépressifs majeurs sont une maladie grave, pouvant conduire au suicide.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif des récurrences dépressives.

Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première ou deuxième intention (après une psychothérapie).

Il existe une alternative médicamenteuse (la venlafaxine).

Dans l'indication prévention des récurrences d'épisodes dépressifs majeurs de l'adulte, le service médical rendu de ZOLOFT 50 mg reste important et celui de ZOLOFT 25 mg est important.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de ZOLOFT 50 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et un avis favorable à l'inscription de ZOLOFT 25 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « prévention des récurrences d'épisodes dépressifs majeurs ».

Episodes dépressifs majeurs

L'épisode dépressif majeur se caractérise par une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités. Le niveau d'altération fonctionnelle associé à l'épisode dépressif majeur est variable, mais même en cas de sévérité légère, il existe une souffrance et/ou une altération du fonctionnement social ou professionnel. Les conséquences les plus graves d'un épisode dépressif majeur sont la tentative de suicide ou le suicide.

Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.

Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première ou deuxième intention (après une psychothérapie).

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Dans les épisodes dépressifs majeurs de l'adulte, le service médical rendu de ZOLOFT 25 et 50 mg reste important.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de ZOLOFT 25 mg et 50 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « épisodes dépressifs majeurs ».

Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) chez l'adulte ainsi que chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans

Le trouble obsessionnel compulsif est caractérisé par des obsessions ou des compulsions récurrentes qui sont suffisamment sévères pour entraîner un sentiment de souffrance ou de déficience. Ce trouble peut interférer de manière significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel ou ses activités ou relations sociales habituelles, ou ses relations avec les autres.

Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.

Chez l'adulte, leur rapport efficacité/effets indésirables à court-terme est important.

Chez l'enfant et l'adolescent, leur rapport efficacité/effets indésirables à court terme est moyen.

Le rapport efficacité/tolérance à long terme de ces spécialités reste à déterminer.

Ces spécialités sont des médicaments de première ou deuxième intention (après une psychothérapie).

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Dans les Troubles obsessionnels compulsifs de l'adulte ainsi que chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, le service médical rendu de ZOLOFT 25 mg et 50 mg reste important.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de ZOLOFT 25 mg et 50 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « troubles obsessionnels compulsifs chez l'adulte ainsi que chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans ».

Trouble panique, avec ou sans agoraphobie

Le trouble panique se caractérise par la présence d'attaques récurrentes et inattendues de panique suivies de la crainte persistante pendant au moins un mois d'avoir une autre attaque de panique, de préoccupations quant aux implications possibles ou aux conséquences de ces attaques de panique, ou d'un changement significatif de comportement en relation avec les attaques. L'évolution du trouble est habituellement chronique (manifestations épisodiques entrecoupées de rémission ou symptomatologie continue). Les craintes portant sur une nouvelle attaque ou ses implications sont souvent associées au développement d'un comportement d'évitement qui peut avoir les critères d'une agoraphobie et engendrer un handicap social.

Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique du trouble panique.

Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première ou deuxième intention (après une psychothérapie).

Il existe des alternatives thérapeutiques.

■ Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau représenté par les troubles paniques est important compte-tenu de leur fréquence et de leur retentissement fonctionnel et social.

Le besoin thérapeutique est couvert par les thérapeutiques existantes (autres antidépresseurs et thérapie comportementale et cognitive notamment). S'il est intéressant de disposer d'une alternative supplémentaire pour les formes handicapantes de ces troubles, on ne peut pas considérer qu'il s'agisse d'une priorité de santé publique.

Au vu des données des essais cliniques (uniquement versus placebo) et compte tenu de l'existence d'autres thérapeutiques, il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour la spécialité ZOLOFT.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ZOLOFT dans cette indication.

Dans le trouble panique, avec ou sans agoraphobie de l'adulte, le service médical rendu par ZOLOFT 25 et 50 mg est important.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de ZOLOFT 25 mg et 50 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « trouble panique avec ou sans agoraphobie ».

Trouble Anxiété Sociale

Le trouble de l'anxiété sociale (phobie sociale) est une peur marquée et persistante des situations sociales ou de performance dans lesquelles un sentiment de gêne peut survenir. Les atteintes sont hétérogènes et mal définies.

L'évolution de la phobie sociale se fait souvent sur un mode continu. Elle dure fréquemment toute la vie bien que la sévérité du trouble puisse s'atténuer ou qu'il puisse y avoir une rémission au cours de la vie adulte.

Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique du trouble de l'anxiété sociale.

Leur rapport efficacité/effet indésirables est modéré considérant que selon la sévérité de l'atteinte la sertraline a ou pas un intérêt clinique en termes d'efficacité.

Ces spécialités sont des médicaments de première ou deuxième intention (après une psychothérapie).

Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau représenté par la phobie sociale est important compte-tenu de la fréquence de ce trouble et de son retentissement.

Le besoin thérapeutique est couvert par les thérapeutiques existantes (autres antidépresseurs et thérapie comportementale et cognitive notamment). S'il est intéressant de disposer d'une alternative supplémentaire pour les formes handicapantes de cette affection, on ne peut pas considérer qu'il s'agisse d'une priorité de santé publique.

Au vu des données des essais cliniques (uniquement versus placebo) et compte tenu de l'existence d'autres thérapeutiques, il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour la spécialité ZOLOFT.

La transposabilité des données des essais est non assurée en raison de la difficulté à repérer le trouble.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ZOLOFT dans cette indication.

Dans le Trouble Anxiété Sociale de l'adulte, le service médical rendu par ZOLOFT 25 et 50 mg est modéré.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de ZOLOFT 25 et 50 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « trouble de l'anxiété sociale ».

Etat de stress post-traumatique (ESPT)

L'état de stress post-traumatique est le développement de symptômes caractéristiques faisant suite à l'exposition à un facteur de stress traumatique dans lequel le sujet a vécu, a été témoin ou a été confronté à un événement ou des événements durant lesquels des individus ont pu mourir ou être très gravement blessés ou bien ont été menacés de mort ou de grave blessure ou bien durant lesquels son intégrité physique ou celle d'autrui a pu être menacée. La réponse de la personne à l'événement doit comprendre une peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur.

Les symptômes caractéristiques résultant de l'exposition à un traumatisme extrême comprennent le fait de revivre de manière persistante l'événement traumatique, un évitement persistant des stimuli associés au traumatisme avec émoussement des réactions générales, et des symptômes persistants d'activation neuro-végétative.

Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.

Leur rapport efficacité/effet indésirables est modéré.

Ces spécialités sont des médicaments de première ou deuxième intention (après une psychothérapie).

Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau représenté par l'état de stress post-traumatique est important.

L'amélioration de la prise en charge de cette maladie, priorité identifiée par le GTNDO, est un besoin de santé publique.

Au vu des données des essais cliniques (uniquement versus placebo) et compte tenu de l'existence d'autres thérapeutiques, il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour la spécialité ZOLOFT.

La transposabilité des données des essais est non assurée en raison de doutes sur la possibilité d'extrapolation de ces résultats à des traumatismes d'apparition récente (essais portant sur des traumatismes anciens).

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ZOLOFT dans cette indication.

Dans l'état de stress post-traumatique de l'adulte, le service médical rendu par ZOLOFT 25 et 50 mg est important.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de ZOLOFT 25 et 50 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « état de stress post-traumatique ».

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans le trouble panique avec ou sans agoraphobie, le trouble anxiété sociale et l'état de stress post-traumatique, ZOLOFT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres médicaments disponibles dans ces indications.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Principales modifications apportées au RCP

❖ Gélules 25 mg et 50 mg	
19 Mai 2008	23 mai 2012
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.4 <u>Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi</u></p> <p><i>Mises en garde :</i></p> <p><u>Suicides/idées suicidaires ou aggravation clinique</u> La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.</p> <p>Les autres troubles psychiatriques dans lesquels ZOLOFT est prescrit peuvent également être associés à un risque accru de comportement suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.</p> <p>Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débiter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.</p> <p>En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou d'un déficit en lactase.</p> <p>Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans</p> <p>Chez l'enfant, avant toute prescription dans les troubles obsessionnels compulsifs, le diagnostic devra être confirmé auprès d'un spécialiste (pédopsychiatre, psychiatre, neuropsychiatre, neuropédiatre) et une surveillance étroite sera maintenue pendant le traitement et après son arrêt.</p> <p>L'utilisation de ZOLOFT est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans, à l'exception des patients présentant des troubles obsessionnels compulsifs. Des comportements de type suicidaire (tentatives de</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.4 <u>Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi</u></p> <p><u>Syndrome Sérotoninergique (SS) ou Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN)</u> La survenue de syndrome mettant en jeu le pronostic vital, comme un Syndrome Sérotoninergique (SS) ou Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN) a été rapportée avec les ISRS, dont la sertraline. Le risque de SS ou de SMN avec les ISRS est augmenté en cas d'utilisation simultanée de médicaments sérotoninergiques (y compris les triptans), de médicaments qui modifient le métabolisme de la sérotonine (y compris les IMAO), d'antipsychotiques et d'autres antagonistes dopaminergiques. Les patients devront être surveillés afin de détecter d'éventuels signes et symptômes de SS ou SMN (voir rubrique 4.3).</p> <p><u>Relais d'un traitement par inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), antidépresseurs ou médicaments anti-obsessionnels</u> L'expérience clinique est limitée concernant le moment optimal de passage d'un ISRS, d'un antidépresseur ou d'un médicament anti-obsessionnel à la sertraline. Des précautions et un avis médical prudent sont nécessaires pour décider du moment du changement, en particulier pour les médicaments à action prolongée comme la fluoxétine.</p> <p><u>Autres médicaments sérotoninergiques, comme le tryptophane, la fenfluramine et les agonistes de la 5-HT</u> La co-administration de sertraline et d'autres médicaments favorisant les effets de la neurotransmission sérotoninergique, comme le tryptophane, la fenfluramine ou les agonistes de la 5-HT, ou encore un médicament de phytothérapie tel que le millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) doit être effectuée avec précaution, et même évitée dans la mesure du possible, à cause du risque d'interaction pharmacodynamique.</p> <p><u>Activation de l'hypomanie ou de la manie</u> Des symptômes maniaques ou hypomaniaques ont été rapportés chez une faible proportion de patients traités par des médicaments antidépresseurs et anti-obsessionnels commercialisés, notamment la sertraline. La sertraline doit donc être utilisée avec prudence chez les patients présentant des antécédents de manie/hypomanie. Une surveillance attentive par le médecin est nécessaire. La prise de sertraline doit être interrompue chez tout patient entrant dans une phase maniaque.</p> <p><u>Schizophrénie</u> Les symptômes psychotiques peuvent être aggravés chez les patients schizophrènes.</p> <p><u>Convulsions</u> Des convulsions peuvent survenir au cours du traitement par sertraline: la sertraline ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une épilepsie instable et les patients présentant une épilepsie bien contrôlée doivent être attentivement surveillés. La prise de sertraline doit être interrompue chez tout patient développant des convulsions.</p> <p><u>Suicide/pensées suicidaires/tentatives de suicide ou aggravation clinique</u> La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas</p>

suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

Précautions d'emploi :

La prévention des récurrences dépressives s'adresse à des patients ayant présenté (y compris l'épisode en cours de traitement) au moins trois épisodes dépressifs majeurs, d'intensité modérée à sévère.

Insomnie ou nervosité en début de traitement peuvent justifier une diminution de la posologie ou un traitement transitoire symptomatique.

Chez l'enfant traité pour des troubles obsessionnels compulsifs, il est recommandé d'être particulièrement attentif à la survenue de troubles du comportement (nervosité, agitation, agressivité), notamment lors de l'augmentation de la posologie. En cas de survenue de tels effets indésirables, les paliers d'augmentation devront être allongés.

En cas de virage maniaque franc, le traitement par la sertraline sera interrompu et, le plus souvent, un neuroleptique sédatif prescrit.

Bien qu'aucune interaction nette n'ait été mise en évidence avec l'alcool, la consommation en est déconseillée, comme avec tout médicament psychotrope.

En cas d'insuffisance hépatique, le métabolisme est ralenti, la posologie devra être réduite ou l'intervalle entre les doses espacé (cf. rubrique 4.2. Posologie et mode d'administration).

Chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie, il est prudent de renforcer la surveillance clinique et électrique, en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épiléptogène. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.

La possibilité de survenue d'une hyponatrémie, a fortiori lors de la co-prescription avec des médicaments susceptibles d'entraîner cette anomalie électrolytique, doit être connue, notamment chez le sujet âgé, surtout s'il est dénutri, et le cirrhotique.

Des cas d'hémorragies, parfois graves, ont été rapportés lors de l'utilisation d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Une attention particulière est recommandée chez les patients ayant des antécédents d'anomalies de l'hémostase et chez les patients traités simultanément par des anticoagulants oraux, par des médicaments agissant sur la fonction plaquettaire tels que les AINS et l'aspirine ou par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement.

survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque de suicide peut augmenter en tout début de rétablissement.

Les autres troubles psychiatriques dans lesquels la sertraline est prescrite peuvent être également associés à un risque accru de comportement suicidaire. En outre, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients présentant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite au cours du traitement. Une méta-analyse d'études cliniques contrôlées versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement en début de traitement et lors des changements de dose.

Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et, si, ces symptômes survenaient, de prendre immédiatement un avis médical.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans

La sertraline est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans, à l'exception des patients présentant des troubles obsessionnels compulsifs âgés de 6 à 17 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental. Le médecin devra exercer une surveillance des patients pédiatriques poursuivant un traitement à long terme pour détecter toute anomalie de ces systèmes organiques.

Saignements anormaux/hémorragies

Des saignements cutanés anormaux, notamment ecchymoses et purpura ainsi que d'autres événements hémorragiques tels qu'hémorragie gastro-intestinale ou gynécologique, ont été rapportés avec les ISRS. La prudence est de mise chez les patients traités par ISRS, en particulier en cas d'utilisation concomitante de médicaments connus pour affecter la fonction plaquettaire (par exemple, anticoagulants, antipsychotiques atypiques et phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, acide acétylsalicylique et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)), ainsi que chez les patients présentant des antécédents de troubles hémorragiques (voir rubrique 4.5).

Hyponatrémie

Une hyponatrémie peut survenir à la suite d'un traitement par ISRS ou IRSN, notamment la sertraline. Dans de nombreux cas, l'hyponatrémie semble résulter d'un syndrome de

sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). Une diminution des concentrations sériques de sodium à moins de 110 mmol/l a été rapportée dans certains cas.

Les sujets âgés peuvent présenter un risque supérieur d'hyponatrémie avec les ISRS et IRSN. De même, les patients traités par des diurétiques ou qui présentent une déplétion volumique d'autre origine présentent un risque aggravé (voir le paragraphe « Utilisation chez le sujet âgé »). L'interruption de la sertraline doit être envisagée chez les patients présentant une hyponatrémie symptomatique, et les mesures médicales appropriées doivent être mises en œuvre. Les signes et les symptômes d'hyponatrémie comprennent céphalées, difficultés de concentration, troubles de mémoire, confusion, faiblesse et instabilité pouvant conduire à des chutes. Les signes et les symptômes associés aux cas plus sévères et/ou aigus incluaient hallucinations, syncope, convulsions, coma, arrêt respiratoire et décès.

Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement par la sertraline

Des symptômes de sevrage sont fréquemment observés à l'interruption du traitement, en particulier si l'arrêt est brutal (voir rubrique 4.8). Au cours des études cliniques, chez les patients traités par la sertraline, l'incidence des réactions de sevrage rapportées a été de 23 % chez les patients interrompant la sertraline par rapport à 12 % chez ceux ayant poursuivi le traitement par la sertraline.

Le risque de symptômes de sevrage peut dépendre de plusieurs facteurs, notamment de la durée du traitement et de la posologie, ainsi que du taux de réduction posologique. Les réactions les plus fréquemment rapportées sont les suivantes: sensations vertigineuses, troubles sensoriels (y compris paresthésies), troubles du sommeil (y compris insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements et céphalées. D'une manière générale, ces symptômes sont de nature légère à modérée; cependant, chez certains patients, leur intensité peut être sévère. Ils se produisent généralement au cours des tous premiers jours suivant l'interruption du traitement, mais ont été rapportés très rarement chez des patients ayant oublié une dose par inadvertance. D'une manière générale, ces symptômes sont spontanément résolutifs et disparaissent le plus souvent en deux semaines, mais peuvent être plus prolongés chez certains patients (2 ou 3 mois voire plus). Il est par conséquent recommandé de diminuer progressivement la posologie de la sertraline lors de l'interruption du traitement sur une période de plusieurs semaines ou mois, en fonction des besoins du patient (voir rubrique 4.2).

Akathisie/agitation psychomotrice

L'utilisation de la sertraline a été associée à la survenue d'une akathisie, caractérisée par une agitation ressentie comme gênante ou pénible pour le sujet, et le besoin de bouger souvent, accompagné d'une incapacité à rester assis ou debout tranquillement. Ces symptômes apparaissent le plus souvent au cours des premières semaines de traitement. Chez les patients présentant ces manifestations, l'augmentation de la posologie peut être préjudiciable.

Insuffisance hépatique

La sertraline est fortement métabolisée par le foie. Une étude pharmacocinétique à doses multiples effectuée chez des sujets présentant une cirrhose légère et stable a démontré un allongement de la demi-vie d'élimination et une augmentation d'un facteur 3 de l'ASC et de la Cmax par rapport aux sujets normaux. Aucune différence significative n'a été observée dans la liaison aux protéines plasmatiques entre les deux groupes. L'utilisation de la sertraline chez les patients présentant une maladie hépatique doit être effectuée avec précaution. Si la sertraline est administrée à des patients souffrant d'insuffisance hépatique, une réduction de la dose ou de la fréquence des administrations doit être envisagée.

<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Les effets indésirables observés durant le traitement par la sertraline sont surtout notés durant la première voire les deux premières semaines du traitement.</p> <p>L'incidence des effets indésirables augmente avec la dose de sertraline et la vitesse de progression des posologies lors de l'adaptation posologique.</p> <p>La plupart s'estompent par la suite, parallèlement à l'amélioration de l'épisode dépressif.</p> <p>Ont été retrouvés, en monothérapie ou lors d'associations avec d'autres psychotropes, les troubles suivants :</p> <p>Affections hématologiques et du système lymphatique : altération de la fonction plaquettaire, leucopénie et thrombocytopénie.</p> <p>Affections du système immunitaire : réactions allergiques, allergies et rares cas de réactions anaphylactoïdes.</p> <p>Affections endocriniennes : hyperprolactinémie et hypothyroïdie.</p>	<p>La sertraline ne doit pas être utilisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).</p> <p><u>Insuffisance rénale</u></p> <p>La sertraline est fortement métabolisée et l'excrétion du médicament sous forme inchangée dans l'urine est une voie d'élimination mineure. Au cours d'études effectuées chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine = 30 - 60 ml/mn) ou une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine = 10 - 29 ml/mn), les paramètres pharmacocinétiques après des doses multiples (ASC0-24 ou C_{max}) n'ont pas été significativement différents par rapport aux contrôles. La posologie de la sertraline ne nécessite pas d'adaptation en fonction du degré d'insuffisance rénale.</p> <p><u>Utilisation chez le sujet âgé</u></p> <p>Plus de 700 patients âgés (de plus de 65 ans) ont participé aux études cliniques. Le schéma de survenue et l'incidence des effets indésirables chez les sujets âgés ont été similaires à ceux des patients plus jeunes.</p> <p>Les ISRS ou les IRSN, y compris la sertraline, ont cependant été associés à des cas d'hyponatrémie cliniquement significative chez les sujets âgés, qui peuvent présenter un risque majoré de présenter cet effet indésirable (voir le paragraphe « Hyponatrémie » dans la rubrique 4.4).</p> <p><u>Diabète</u></p> <p>Chez les patients diabétiques, le traitement par un ISRS peut altérer le contrôle de la glycémie. La dose d'insuline et/ou d'hypoglycémiant oral pourra être adaptée.</p> <p><u>Electroconvulsivothérapie</u></p> <p>Il n'existe aucune étude clinique établissant les risques et les bénéfices de l'utilisation combinée de l'ECT et de la sertraline.</p> <p><u>Jus de pamplemousse</u></p> <p>L'administration de la sertraline avec le jus de pamplemousse n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).</p> <p><u>Liées aux excipients</u></p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p> <p>Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques. (<i>Concerne seulement ZOLOFT 50 mg</i>)</p> <p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Les nausées constituent l'effet indésirable le plus fréquent. Dans le traitement du trouble anxieux sociale, des dysfonctionnements sexuels (échec à l'éjaculation) chez l'homme sont survenus chez 14 % des sujets sous sertraline contre 0 % des patients recevant le placebo. Ces effets indésirables sont dépendants de la dose et souvent de nature transitoire lorsque le traitement se poursuit.</p> <p>Le profil des effets indésirables fréquemment observé au cours des études en double aveugle contrôlées par placebo, effectuées chez les patients atteints de TOC, de trouble panique, d'ESPT et de du trouble anxieux sociale a été similaire à celui observé au cours des études cliniques menées chez les patients atteints de dépression.</p> <p>Le Tableau 1 (cf RCP complet en vigueur) présente les effets indésirables observés au cours de l'expérience post-commercialisation (fréquence non déterminée) et des études cliniques contrôlées par placebo (portant sur un total de 2 542 patients sous sertraline et de 2 145 patients sous placebo) portant sur la dépression, le TOC, le trouble panique, l'ESPT et le trouble anxieux sociale.</p>
--	--

Troubles du métabolisme et de la nutrition : augmentation de l'appétit et hypercholestérolémie. Des cas d'hyponatrémie, dont certains sévères, ont été rapportés. Cette hyponatrémie est réversible à l'arrêt du traitement et peut être révélée par divers symptômes dont des troubles de la conscience voire des convulsions. La plupart des cas ont été décrits chez des patients âgés. Certains cas pourraient être associés à un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique.

Affections psychiatriques : réaction d'agressivité, agitation, anxiété, confusion, symptômes dépressifs, euphorie, hallucination, insomnie, diminution de la libido et troubles de l'orgasme dans les deux sexes, nervosité, cauchemar et psychose.

Affections du système nerveux : coma, convulsions, céphalées, hypoesthésie, étourdissements, migraine, perturbations des mouvements (incluant des symptômes extra-pyramidaux comme hyperkinésie, hypertonie, hypotonie, tremblements, dyskinésie, bruxisme, troubles de la marche), contractions musculaires involontaires, paresthésies, somnolence et syncope

Affections oculaires : mydriase et troubles de la vision.

Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes.

Affections cardiaques : palpitations et tachycardie.

Affections vasculaires : saignements anormaux et hypertension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : épistaxis, bronchospasme et bâillement.

Affections gastro-intestinales : saignements gastro-intestinaux, douleurs abdominales, constipation, diarrhées, sécheresse buccale, nausées, pancréatite et vomissements.

Affections hépatobiliaires : atteinte hépatique grave (hépatite, ictère et insuffisance hépatique) et élévation asymptomatique des transaminases sériques (SGOT et SGPT). De rares cas d'élévation des enzymes hépatiques, ainsi que des cas isolés d'atteintes hépatiques aiguës (parfois sévères), ont été rapportés.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rares cas d'ecchymoses ou de saignements cutanéomuqueux, alopécie, œdème peri-orbitaire, prurit, purpura, œdème de Quincke, rares cas d'exfoliation cutanée grave (tels que le syndrome de Stevens Johnson), éruptions cutanées (éruptions maculo-papuleuses) urticaires ; et hypersudation.

Affections du rein et des voies urinaires : hématurie, troubles de la miction, incontinence urinaire et rétention urinaire.

Affections des organes de reproduction et du sein : rares cas d'hémorragies gynécologiques, troubles de l'érection et de l'éjaculation, galactorrhée, irrégularités menstruelles et priapisme.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie et douleurs thoraciques.

Investigations : modification du poids (perte ou prise de poids parfois importante), modification des paramètres biologiques et de rares cas d'élévation ou diminution de la pression artérielle.

Un syndrome de sevrage après l'arrêt de la sertraline a été

L'intensité et la fréquence de certains des effets indésirables figurant dans le Tableau 1 peuvent diminuer avec la poursuite du traitement, et ne conduisent généralement pas à l'interruption du traitement.

Symptômes de sevrage observés lors de l'interruption du traitement par la sertraline

L'interruption de la sertraline (en particulier lorsqu'elle est brutale) entraîne généralement des symptômes de sevrage. Des sensations vertigineuses, des troubles sensoriels (tels que paresthésies), des troubles du sommeil (tels que insomnie et rêves intenses), une agitation ou une anxiété, des nausées et/ou des vomissements, des tremblements et des maux de tête sont parmi les symptômes les plus fréquemment notifiés. Généralement, ces événements sont de sévérité légère à modérée et sont spontanément résolutifs ; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Il est par conséquent recommandé, lorsque le traitement par la sertraline n'est plus nécessaire, de procéder à une interruption progressive par une diminution graduelle de la posologie (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Population âgée

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

Population pédiatrique

Chez plus de 600 patients pédiatriques traités par la sertraline, le profil général des effets indésirables a généralement été similaire à celui observé dans les études chez l'adulte. Les effets indésirables suivants ont été notifiés au cours des études contrôlées (n = 281 patients traités par la sertraline) :

Très fréquent (≥ 1/10) : maux de tête (22 %), insomnie (21 %), diarrhée (11 %) et nausées (15 %).

Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) : douleur thoracique, manie, pyrexie, vomissements, anorexie, labilité émotionnelle, agressivité, agitation, nervosité, troubles de l'attention, sensations vertigineuses, hyperkinésie, migraine, somnolence, tremblements, troubles visuels, sécheresse buccale, dyspepsie, cauchemars, fatigue, incontinence urinaire, éruption cutanée, acné, épistaxis, flatulences.

Peu fréquent (≥ 1/1.000 à < 1/100) : allongement de l'intervalle QT sur l'ECG, tentative de suicide, convulsions, troubles extrapyramidaux, paresthésies, dépression, hallucinations, purpura, hyperventilation, anémie, trouble de la fonction hépatique, augmentation de l'alanine aminotransférase, cystite, herpès simplex, otite externe, douleurs auriculaires, douleurs oculaires, mydriase, malaise, hématurie, éruption cutanée pustuleuse, rhinite, blessure, diminution du poids, contractions musculaires, rêves anormaux, apathie, albuminurie, pollakiurie, polyurie, douleur thoracique, troubles menstruels, alopécie, dermatite, troubles cutanés, odeur cutanée anormale, urticaire, bruxisme, bouffées vasomotrices.

Fréquence indéterminée : énurésie.

Effets de classe

Les études épidémiologiques, réalisées principalement chez les patients âgés de 50 ans et plus, montrent une augmentation du risque de fractures osseuses chez les patients recevant les ISRS et les antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme expliquant ce risque est inconnu.

rapporté, comportant tout ou partie des symptômes tels qu'agitation, troubles du sommeil, anxiété, sensations vertigineuses, maux de tête, nausées, asthénie, troubles digestifs, hyperhidrose et paresthésies. Une telle éventualité nécessite une diminution progressive de la posologie.

Des cas pouvant évoquer un syndrome sérotoninergique* (agitation, confusion, diaphorèse, diarrhée, fièvre, hypertension, rigidité et tachycardie) notamment en association avec les IMAO, (sélectifs ou non) et le lithium (cf. rubrique 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction) ont été rarement rapportés.

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par ZOLOFT ou peu après son arrêt (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Par ailleurs, certains effets indésirables sont liés à la nature même de la maladie dépressive :
levée de l'inhibition psychomotrice, avec risque suicidaire ;
inversion de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques ;
réactivation d'un délire chez les sujets psychotiques ;
manifestations paroxystiques d'angoisse.

Effets indésirables observés dans les essais cliniques chez l'enfant et l'adolescent :

Essais cliniques dans l'épisode dépressif majeur :

Dans 2 essais cliniques à court terme en double insu versus placebo (10 semaines de traitement) menés chez des enfants et des adolescents présentant un épisode dépressif majeur, les effets indésirables psychiatriques suivants ont été observés chez au moins 2 % des patients sous sertraline, et 2 fois plus souvent sous sertraline que sous placebo : comportement de type suicidaire incluant tentatives de suicide et idées suicidaires (2,6 %), agitation (6,3 %), hyperkinésie (3,2 %) et réaction agressive (2,1 %).

Avant l'âge de 12 ans, les effets indésirables psychiatriques observés chez au moins 2 % des patients sous sertraline et 2 fois plus fréquents que dans le groupe placebo comportaient en particulier : agitation (8,1 %), réaction agressive (2,3 %), labilité émotionnelle (2,3 %) et idées suicidaires (2,3 %), tandis que l'agitation était notée chez 4,9 % des patients de 12 ans ou plus du groupe sertraline.

Essais cliniques dans les Troubles Obsessionnels Compulsifs :

Dans 1 essai clinique à court terme en double insu versus placebo (12 semaines de traitement) mené chez des enfants et des adolescents présentant un trouble obsessionnel compulsif, les effets indésirables neuro-psychiatriques suivants ont été observés chez au moins 2 % des patients sous sertraline et 2 fois plus souvent sous sertraline que sous placebo : hyperkinésie (8,7 %), nervosité (15,2 %), agitation (13 %), difficultés de concentration (3,3 %).