

Londres, le 7 avril 2009
Réf. doc.: EMEA/263916/2009

**Questions et réponses sur la saisine relative à
Zoloft
gélules et comprimés pelliculés contenant 25 mg, 50 mg ou 100 mg de sertraline
concentré pour solution orale contenant 20 mg/ml de sertraline**

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a achevé un examen de Zoloft. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'agence a conclu qu'il est nécessaire d'harmoniser les informations de prescription de Zoloft dans l'Union européenne (UE) et dans l'Espace économique européen (EEE). L'examen a été réalisé dans le cadre d'une «saisine au titre de l'article 30»¹.

Qu'est-ce que Zoloft?

Zoloft contient le principe actif sertraline. La sertraline est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS). Elle agit en empêchant le neurotransmetteur sérotonine d'être réabsorbé par les cellules nerveuses du cerveau et de la moelle épinière. Les neurotransmetteurs sont des composés chimiques qui transmettent des signaux chimiques d'une cellule nerveuse à une autre. Des taux faibles de sérotonine dans le système nerveux central peuvent être associés à la dépression ou à l'anxiété. Zoloft peut être utilisé chez les adultes pour le traitement de la dépression et pour la prévention de la récurrence de la dépression, du trouble d'anxiété sociale, de l'état de stress post-traumatique (ESPT), du trouble panique et pour le traitement du trouble obsessionnel compulsif (TOC) chez les adultes et les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans.

Zoloft peut aussi être disponible dans l'UE et l'EEE sous d'autres noms de spécialités: Tresleen, Serlain, Lustral, Tatig, Sertraline et Besitran.

Quelles étaient les raisons de l'examen de Zoloft?

Zoloft a été autorisé dans l'UE via des procédures nationales. Cela a conduit à des divergences entre les États membres dans la façon dont le médicament peut être utilisé, comme on le voit dans les différences observées dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP), les étiquetages et les notices dans les pays où le produit est commercialisé. Zoloft a été identifié comme nécessitant une harmonisation par le groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées (CMD(h)).

Le 18 octobre 2007, la Commission européenne a transmis une saisine au comité des médicaments à usage humain (CHMP) visant à l'harmonisation des autorisations de mise sur le marché pour Zoloft dans l'UE et dans l'EEE.

Quelles ont été les conclusions du CHMP?

Le CHMP, à la lumière des données présentées et de la discussion scientifique menée au sein du comité, était d'avis que les RCP, les étiquetages et les notices doivent être harmonisés pour l'ensemble de l'UE. L'harmonisation concerne les rubriques suivantes:

¹ Article 30 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée, saisine pour raison de décisions divergentes prises par les États membres.

Indication thérapeutique

Trouble panique avec ou sans agoraphobie. Le CHMP a discuté les résultats du programme clinique montrant une amélioration significative de la réduction des crises de panique.

Le CHMP a conclu que l'efficacité à court terme a été démontrée, mais qu'il subsiste des réserves quant au manque de preuve concernant la rechute. Bien que le profil de sécurité de la sertraline soit acceptable, le CHMP a modifié la rubrique «Posologie et mode d'administration» du RCP pour indiquer que la nécessité d'un traitement continu doit être régulièrement évaluée.

Le CHMP a approuvé l'indication harmonisée: «*Trouble panique avec ou sans agoraphobie*».

État de stress post-traumatique. Le CHMP a également discuté cette indication.

Des données issues du programme clinique pour l'ESPT ont été soumises et les résultats montraient que seulement deux des quatre études démontraient l'efficacité. Étant donné l'incidence d'événements indésirables dans l'ESPT, le CHMP a accepté le fait que la sécurité de la sertraline dans le traitement de l'ESPT est similaire à celle qu'elle présente dans le trouble dépressif majeur et ne pose aucun problème nouveau.

Le CHMP a approuvé l'indication harmonisée:

«*La sertraline est indiquée pour le traitement de l'état de stress post-traumatique (ESPT)*».

Le CHMP a examiné le rapport bénéfice/risque et a approuvé l'indication suivante:

«*La sertraline est indiquée pour le traitement du trouble d'anxiété sociale*».

Trouble obsessionnel compulsif chez les adultes. Le programme clinique pour l'indication du TOC a été soumis et la sertraline a démontré un effet modéré à court terme et n'a pas suscité de préoccupation concernant la sécurité. Par conséquent, le CHMP a approuvé l'indication suivante:

«*La sertraline est indiquée pour le traitement du trouble obsessionnel compulsif (TOC) chez les adultes*».

Trouble obsessionnel compulsif chez les patients pédiatriques. Pour étayer l'indication pédiatrique, une seule étude a été soumise, incluant des enfants et des adolescents âgés de 6 à 17ans. L'apparition de TOC pédiatrique présente d'importantes similitudes avec le trouble de l'adulte, mais aussi de grandes différences.

Le CHMP a estimé que la sécurité chez les enfants et les adolescents n'a pas été suffisamment établie et qu'il est nécessaire d'engager des recherches supplémentaires sur la sécurité chez les patients pédiatriques, afin d'adopter l'indication suivante:

«*La sertraline est indiquée pour le traitement du trouble obsessionnel compulsif (TOC) chez les adultes et les patients pédiatriques âgés de 6 à 17ans*», sous réserve d'insertion du texte suivant à la rubrique 5.1 «Propriétés pharmacodynamiques» du RCP:

«*Les données de sécurité et d'efficacité à long terme sont manquantes pour cette population pédiatrique. Aucune donnée n'est disponible pour les enfants de moins de 6 ans*».

Dépression. Le CHMP a jugé acceptable la preuve présentée à l'appui de l'indication de dépression. La prévention de la rechute et de la récurrence a été proposée au cours de l'évaluation par le CHMP. Faisant remarquer que la dépression majeure est considérée comme étant une maladie chronique ou chronique intermittente, le CHMP a estimé nécessaire d'accepter cette indication séparée.

Le CHMP a adoptée la formulation suivante:

«*La sertraline est indiquée pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs. Prévention de la récurrence des épisodes dépressifs majeurs*».

Posologie et mode d'administration

Le CHMP a considéré que les formulations proposées pour cette rubrique étaient acceptables.

Concernant la posologie chez les patients pédiatriques présentant un TOC, le CHMP a demandé l'insertion dans cette rubrique de la formulation suivante:

«*En cas de réponse plus faible que celle qui est souhaitée, les doses suivantes peuvent être augmentées par incréments de 50 mg sur une période de plusieurs semaines en cas de besoin. La dose maximale est de 200 mg par jour. Toutefois, les poids corporels généralement moins élevés chez les*

enfants que chez les adultes doivent être pris en compte lors de l'augmentation de la dose de 50 mg. Les modifications de la dose ne doivent pas se succéder à des intervalles de moins d'une semaine».

Concernant l'utilisation de la sertraline dans les cas d'insuffisance hépatique et d'insuffisance rénale, le CHMP a accepté la formulation proposée pour l'harmonisation par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Contre-indications

Pimozide. Le CHMP a approuvé la formulation suivante: «*La prise concomitante de pimozide est contre-indiquée (voir la rubrique 4.5)*».

Insuffisance hépatique. Le CHMP a estimé que les patients présentant une insuffisance hépatique importante ne représentent pas une contre-indication stricte pour la sertraline et que des mises en garde appropriées figurent dans la rubrique concernée des informations sur le produit.

La Commission européenne a adopté une décision en date du 27 mars 2009.

Rapporteur:	Dr Barbara van Zwieten-Boot (NL)
Co-rapporteur:	Dr Alar Irs (EE)
Date de début de la saisine:	15 novembre 2007
Réponses de la société données le:	22 février 2008, 10 septembre 2008, 09 décembre 2008
Date de l'avis:	18 décembre 2008