

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Paroxetine Viatris 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de paroxétine (sous forme de chlorhydrate de paroxétine anhydre).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc convexe portant l'inscription «P2» et une ligne de sécabilité sur l'une face et «G» sur l'autre face, mesurant environ 8 mm de diamètre.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de

- Episode dépressif majeur
- Troubles obsessionnels compulsifs
- Trouble panique avec ou sans agoraphobie
- Trouble anxieux social / phobie sociale
- Trouble anxieux généralisé
- Etat de stress post-traumatique

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Il existe d'autres dosages pour atteindre les posologies recommandées.

EPISODE DÉPRESSIF MAJEUR

La posologie recommandée est de 20 mg par jour. En général, l'amélioration du patient débute après une semaine de traitement mais peut ne devenir manifeste qu'à partir de la deuxième semaine.

Comme avec tous les médicaments antidépresseurs, la posologie doit être revue et ajustée si nécessaire au cours des 3 à 4 semaines suivant le début du traitement et par la suite si cela est cliniquement justifié. Chez certains patients présentant une réponse insuffisante avec 20 mg, la posologie peut être augmentée graduellement par paliers de 10 mg en fonction de la réponse thérapeutique, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour.

Les patients souffrant de dépression doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois afin d'assurer la disparition des symptômes.

TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS

La posologie recommandée est de 40 mg par jour. Le traitement sera débuté à la dose de 20 mg par jour, qui pourra être augmentée progressivement par paliers de 10 mg jusqu'à la dose recommandée. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose, jusqu'à un maximum de 60 mg par jour.

Les patients souffrant de TOC doivent être traités pendant une période suffisante afin d'assurer la disparition des symptômes. Cette période peut durer plusieurs mois, voire plus longtemps (voir rubrique 5.1).

TROUBLE PANIQUE

La posologie recommandée est de 40 mg par jour. Le traitement sera débuté à la dose de 10 mg par jour, qui pourra être augmentée progressivement par paliers de 10 mg en fonction de la réponse thérapeutique jusqu'à la dose recommandée. Une faible dose initiale est recommandée afin de minimiser l'aggravation potentielle des symptômes du trouble panique, pouvant survenir en début de traitement. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose, jusqu'à un maximum de 60 mg par jour.

Les patients atteints de trouble panique doivent être traités pendant une période suffisante afin d'assurer la disparition des symptômes. Cette période peut durer plusieurs mois, voire plus longtemps (voir rubrique 5.1).

TROUBLE ANXIEUX SOCIAL/PHOBIE SOCIALE

La posologie recommandée est de 20 mg par jour. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose par paliers de 10 mg, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour. L'utilisation à long terme doit être régulièrement évaluée (voir rubrique 5.1).

TROUBLE ANXIEUX GÉNÉRALISÉ

La posologie recommandée est de 20 mg par jour. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose par paliers de 10 mg, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour. L'utilisation à long terme doit être régulièrement évaluée (voir rubrique 5.1).

ETAT DE STRESS POST-TRAUMATIQUE

La posologie recommandée est de 20 mg par jour. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose par palier de 10 mg, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour. L'utilisation à long terme doit être régulièrement évaluée (voir rubrique 5.1).

INFORMATIONS GENERALES

SYMPTÔMES DE SEVRAGE OBSERVÉS LORS DE L'ARRÊT DE LA PAROXÉTINE

Un arrêt brutal du traitement doit être évité (voir rubriques 4.4 et 4.8). Le schéma utilisé au cours des essais cliniques comportait une interruption progressive de traitement avec diminution de la

dose journalière par palier de 10 mg par semaine. La survenue de symptômes gênants lors de la diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement pourra nécessiter la reprise de la dose précédemment prescrite. Le médecin pourra ensuite poursuivre la diminution de la dose à un rythme plus progressif.

Populations particulières:

Sujets âgés

Une augmentation des concentrations plasmatiques de la paroxétine est observée chez les sujets âgés, mais elles demeurent cependant dans les limites de celles observées chez les patients plus jeunes. La posologie initiale est la même que chez l'adulte. Une augmentation de dose pourra être utile chez certains patients, mais la dose maximale ne devra pas excéder 40 mg par jour.

Enfants et adolescents (âgés de 7 – 17 ans)

La paroxétine est déconseillée chez l'enfant et l'adolescent, des études cliniques contrôlées ayant montré que la paroxétine était associée à un risque accru de comportement suicidaire et d'hostilité. De plus, l'efficacité de la paroxétine n'a pas été suffisamment démontrée dans ces essais (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Enfants âgés de moins de 7 ans

L'utilisation de la paroxétine n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 7 ans. La paroxétine est déconseillée tant que son efficacité et sa sécurité d'emploi n'ont pas été démontrées dans cette tranche d'âge.

Insuffisance hépatique ou rénale

Une augmentation des concentrations plasmatiques de la paroxétine est observée chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min), ainsi que chez l'insuffisant hépatique. La posologie recommandée la plus faible ne devrait donc pas être dépassée chez ces patients.

Mode d'administration

Il est recommandé d'administrer la paroxétine en une prise journalière, le matin, avec de la nourriture.

Les comprimés doivent être avalés plutôt que croqués.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.

La paroxétine est contre-indiquée en association avec les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO). Dans des circonstances exceptionnelles, le linézolide (un antibiotique qui est un inhibiteur réversible non sélectif de la MAO) peut être administré en association avec la paroxétine à condition de disposer d'installations permettant une observation attentive des symptômes de syndrome sérotoninergique et un monitoring de la tension artérielle (voir rubrique 4.5).

Le traitement par paroxétine pourra être initié:

- 2 semaines après l'arrêt d'un traitement par un IMAO non sélectif, ou
- au moins 24 heures après l'arrêt d'un IMAO sélectif (par ex. moclobémide, linézolide, chlorure de méthylthionium (bleu de méthylène; un agent de visualisation préopératoire qui est un IMAO non sélectif réversible)).

Respecter un délai d'au moins une semaine entre l'arrêt de la paroxétine et le début du traitement par un IMAO.

La paroxétine ne doit pas être utilisée en association avec la thioridazine. En effet, comme les autres inhibiteurs du CYP450 2D6, la paroxétine est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de thioridazine (voir rubrique 4.5). L'administration de thioridazine seule peut conduire à un allongement de l'intervalle QTc associé à des arythmies ventriculaires graves telles que des torsades de pointe et à une mort subite.

La paroxétine ne doit pas être utilisée en combinaison avec le pimozide (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par la paroxétine doit être initié avec prudence 2 semaines après l'arrêt d'un traitement par IMAO non sélectif ou 24 heures après l'arrêt d'un IMAO sélectif. La dose de paroxétine doit être augmentée progressivement jusqu'à obtention d'une réponse thérapeutique optimale (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Population pédiatrique

L'utilisation de paroxétine est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Une augmentation des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) a été observée 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, une 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 sécurité à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à une augmentation du risque d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (événements liés au suicide). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration pouvant ne survenir qu'après quelques semaines de traitement, voire plus tardivement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à cette amélioration. L'expérience clinique avec tous les traitements antidépresseurs montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

Les autres troubles psychiatriques dans lesquels la paroxétine est prescrite 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 que celles prises pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients souffrant d'autres troubles psychiatriques.

Le risque de tentative de suicide ou de pensées suicidaires est accru chez les patients ayant des antécédents de comportement ou de pensées suicidaires, ou chez ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débiter le traitement. Ces patients devront être étroitement surveillés pendant le traitement.

Une méta-analyse des études cliniques avec contrôle placebo portant sur des médicaments

antidépresseurs chez des patients adultes souffrant de troubles psychiatriques a mis en évidence un risque accru de comportement suicidaire avec les antidépresseurs comparés à un placebo chez les patients de moins de 25 ans (voir également rubrique 5.1).

Une surveillance étroite des patients et en particulier de ceux à haut risque doit accompagner le traitement médicamenteux, surtout en début de traitement et après des modifications de dose. Les patients (et les personnes qui les soignent) doivent être mis en garde quant à la nécessité de se montrer attentif à une éventuelle aggravation clinique, à un comportement ou à des idées suicidaires et à des modifications inhabituelles du comportement, et de demander immédiatement un avis médical en présence de ce type de symptômes.

Akathisie/agitation psychomotrice

L'utilisation de paroxétine a été associée à l'apparition d'akathisie, caractérisée par une sensation intérieure d'impatience et d'agitation psychomotrice, telle qu'une impossibilité de rester assis ou debout tranquillement, associée en général à un sentiment de désarroi. Ces symptômes surviennent plutôt dans les premières semaines de traitement. Chez les patients développant ces symptômes, une augmentation de la posologie peut être préjudiciable.

Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques

Dans de rares cas, un syndrome sérotoninergique ou un tableau évocateur de syndrome malin des neuroleptiques peut survenir lors du traitement par la paroxétine, en particulier lorsque celle-ci est associée à des médicaments sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques. Ces syndromes pouvant menacer le pronostic vital, le traitement par la paroxétine devra être arrêté si de tels effets surviennent (caractérisés par un ensemble de symptômes tels qu'hyperthermie, rigidité, myoclonie, dysautonomie accompagnée de possibles fluctuations rapides des constantes vitales, modification de l'état psychique incluant confusion, irritabilité, agitation extrême évoluant vers un délire et un coma). Un traitement symptomatique devra être instauré. La paroxétine ne doit pas être utilisée en association avec les précurseurs de la sérotonine (comme le L-tryptophane, l'oxitriptan) en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Manie

Comme tous les antidépresseurs, la paroxétine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'épisode maniaque. En cas de virage maniaque, le traitement par la paroxétine devra être arrêté.

Insuffisance rénale/hépatique

Une attention particulière est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

Diabète

Les traitements par inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) peuvent déséquilibrer le contrôle glycémique des patients diabétiques. L'adaptation des doses d'insuline et/ou de l'hypoglycémiant oral peut s'avérer nécessaire. En outre, certaines études ont suggéré la possibilité d'une élévation de la glycémie lors de l'administration concomitante de paroxétine et de pravastatine (voir rubrique 4.5).

Epilepsie

Comme d'autres antidépresseurs, la paroxétine doit être utilisée avec précaution chez les patients épileptiques.

Convulsions

Résumé des caractéristiques du produit

L'incidence globale des crises convulsives est inférieure à 0,1% chez les patients traités par la paroxétine. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.

Electroconvulsivothérapie (ECT)

Il existe peu de données cliniques sur l'administration concomitante de paroxétine et d'ECT.

Glaucome

Comme avec les autres ISRS, la paroxétine peut provoquer une mydriase et elle doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou des antécédents de glaucome.

Pathologies cardiaques

Les précautions d'usage doivent être observées chez les patients présentant des pathologies cardiaques.

Hyponatrémie

Une hyponatrémie a été rarement rapportée, principalement chez le sujet âgé. Une attention particulière devra également être portée aux patients présentant un risque d'hyponatrémie lié, par exemple, à un traitement concomitant ou à une cirrhose.

L'hyponatrémie est généralement réversible à l'arrêt de la paroxétine.

Hémorragies

Des saignements cutanés tels que des ecchymoses et des purpuras ont été rapportés avec les ISRS. D'autres manifestations hémorragiques, telles que des hémorragies gastro-intestinales et gynécologiques, ont été rapportées. Le risque d'évènements hémorragiques sans lien avec les menstruations peut être accru chez les patients âgés.

La prudence est conseillée chez les patients traités simultanément par des ISRS et des anticoagulants oraux, des médicaments connus pour leur effet sur la fonction plaquettaire ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement (par ex. antipsychotiques atypiques tels que la clozapine, les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'acide acétylsalicylique, les AINS et les inhibiteurs de la COX-2), ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'anomalies de l'hémostase ou souffrant de pathologies qui les prédisposent à des saignements (voir rubrique 4.8).

Les ISRS et IRSNA peuvent augmenter le risque d'hémorragie du post-partum (voir rubriques 4.6, 4.8).

Interactions avec le tamoxifène

La paroxétine, un puissant inhibiteur de la CYP2D6, peut induire une diminution des concentrations d'endoxifène, l'un des plus importants métabolites actifs du tamoxifène. Dès lors, la paroxétine devrait être évitée chaque fois que cela est possible pendant un traitement par tamoxifène (voir rubrique 4.5).

Symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement par paroxétine

Les symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement sont fréquents, particulièrement si l'arrêt est brutal (voir rubrique 4.8). Dans les essais cliniques, des effets indésirables ont été observés lors de l'arrêt du traitement chez 30% des patients traités par la paroxétine contre 20% des patients recevant un placebo. La survenue de symptômes de sevrage n'est pas synonyme d'addiction ou de dépendance.

Le risque de symptômes de sevrage peut être fonction de plusieurs facteurs incluant la durée du

traitement, la posologie et le taux de réduction de la dose.

Ont été rapportés: sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies, sensations à type de décharge électrique et acouphènes), troubles du sommeil (incluant rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées, tremblement, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels. Généralement, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée, mais ils peuvent être d'intensité plus sévère chez certains patients. Ils surviennent généralement dans les premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais quelques très rares cas ont été rapportés chez des patients ayant accidentellement sauté une prise. Généralement, ces symptômes sont spontanément résolutifs en 2 semaines même si, chez certaines personnes, ils peuvent se prolonger (2-3 mois, voire plus). Il est donc conseillé de diminuer progressivement la dose de paroxétine sur une période de plusieurs semaines ou mois, selon les besoins des patients (voir rubrique 4.2).

Dysfonction sexuelle

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)/inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ou norépinéphrine) (IRSN) pourraient causer des symptômes de dysfonction sexuelle (voir rubrique 4.8). Des cas de dysfonction sexuelle dont les symptômes se sont prolongés malgré l'arrêt du traitement par des ISRS/IRSN ont été rapportés.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments sérotoninergiques

Comme avec les autres ISRS, l'administration concomitante avec des médicaments sérotoninergiques peut entraîner une incidence d'effets associés à la 5-HT (syndrome sérotoninergique: voir rubrique 4.4). La prudence doit être conseillée et une surveillance clinique plus étroite est nécessaire lorsque des médicaments sérotoninergiques (tels que L-tryptophane, triptans, opioïdes (p. ex. buprénorphine, tramadol), linézolide, chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène), ISRS, lithium, péthidine et préparations à base de millepertuis – *Hypericum perforatum*) sont combinés à la paroxétine. La prudence est également conseillée avec le fentanyl utilisé en anesthésie générale ou dans le traitement de la douleur chronique. L'utilisation concomitante de paroxétine et d'IMAO est contre-indiquée en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.3).

Pimozide

Une augmentation d'un facteur 2,5 en moyenne du taux de pimozide a été démontrée en cas d'administration concomitante avec 60 mg de paroxétine, dans le cadre d'une étude portant sur une dose unique faible de pimozide (2 mg). Cela pourrait s'expliquer par les propriétés inhibitrices connues de la paroxétine vis-à-vis de CYP2D6. L'index thérapeutique étroit du pimozide et sa capacité connue à allonger l'intervalle QT forment une contre-indication à l'utilisation concomitante de pimozide et de paroxétine (voir rubrique 4.3).

Enzymes qui métabolisent les médicaments

Le métabolisme et la pharmacocinétique de la paroxétine peuvent être modifiés par l'inhibition ou l'induction d'enzymes qui métabolisent les médicaments.

Lorsque la paroxétine doit être associée à un inhibiteur enzymatique connu, les doses

recommandées les plus faibles seront utilisées.

Aucun ajustement de dose initiale n'est nécessaire lorsque la paroxétine est associée à des inducteurs enzymatiques (par ex. carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, phénytoïne) ou avec du fosamprénavir/ritonavir. Tout ajustement ultérieur de la posologie (qu'il survienne après l'instauration ou après l'arrêt d'un inducteur enzymatique) sera basé sur l'effet clinique observé (tolérance et efficacité).

Curarisants:

Les ISRS peuvent réduire l'activité de la cholinestérase plasmatique, induisant un allongement de l'action curarisante du mivacurium et du suxaméthonium.

Fosamprénavir/ritonavir:

L'administration simultanée de fosamprénavir/ritonavir à raison de 700/100 mg deux fois par jour et de paroxétine à raison de 20 mg par jour chez des volontaires sains pendant une durée de 10 jours a induit une baisse significative des concentrations plasmatiques de paroxétine, de l'ordre de 55% environ. Les concentrations plasmatiques de fosamprénavir/ritonavir étaient semblables aux valeurs de référence d'autres études, ce qui indique que la paroxétine n'a pas d'effet significatif sur le métabolisme du fosamprénavir/ritonavir. Il n'y a pas de données disponibles sur les effets de l'administration concomitante de paroxétine et de fosamprénavir/ritonavir pendant plus de 10 jours.

Procyclidine:

L'administration journalière de paroxétine accroît significativement les concentrations plasmatiques de procyclidine. Si des effets anti-cholinergiques sont observés, la dose de procyclidine devra être réduite.

Anti-convulsivants:

Carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium. L'administration concomitante ne semble pas avoir d'influence sur le profil pharmacocinétique/dynamique chez les patients épileptiques.

Inhibition du CYP2D6 par la paroxétine

Comme d'autres antidépresseurs, parmi lesquels d'autres ISRS, la paroxétine inhibe l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450 hépatique. L'inhibition de cette isoenzyme peut entraîner l'augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments associés métabolisés par elle. Ces médicaments comprennent certains antidépresseurs tricycliques (par ex. clomipramine, nortriptyline et désipramine), les neuroleptiques de type phénothiazine (par ex. perphénazine et thioridazine, voir rubrique 4.3), la rispéridone, l'atomoxétine, certains antiarythmiques de type 1c (par ex. propafénone et flécaïnide) et le métoprolol. Il n'est pas recommandé d'utiliser la paroxétine en association avec le métoprolol lorsqu'il est administré dans l'insuffisance cardiaque, en raison d'un index thérapeutique étroit du métoprolol dans cette indication.

Une interaction pharmacocinétique entre les inhibiteurs de la CYP2D6 et le tamoxifène, montrant une réduction de 65 à 75% des taux plasmatiques de l'une des formes plus actives du tamoxifène, c.-à-d. l'endoxifène, a été rapportée dans la littérature. Une activité réduite du tamoxifène a été rapportée dans certaines études lors d'utilisation concomitante de certains antidépresseurs de type SSRI. Comme on ne peut exclure un effet réduit du tamoxifène, la co-administration avec de puissants inhibiteurs de la CYP2D6 (y compris la paroxétine) devrait être évitée chaque fois que cela est possible (voir rubrique 4.4).

Alcool

Comme avec les autres traitements psychotropes, les boissons alcoolisées sont déconseillées pendant le traitement.

Anticoagulants oraux

Une interaction pharmacodynamique peut se produire entre la paroxétine et les anticoagulants oraux. L'administration concomitante de paroxétine avec ces médicaments peut entraîner une augmentation de l'activité anticoagulante et du risque hémorragique. La paroxétine doit donc être utilisée avec prudence chez les patients traités par anticoagulants oraux (voir rubrique 4.4).

AINS et acide acétylsalicylique, et autres agents antiplaquettaires

Une interaction pharmacodynamique peut se produire entre la paroxétine et les AINS/l'acide acétylsalicylique. L'administration concomitante de ces médicaments peut augmenter le risque hémorragique (voir rubrique 4.4).

La prudence est conseillée chez les patients traités par des ISRS en association avec des anticoagulants oraux, des médicaments connus pour leur effet sur la fonction plaquettaire ou susceptibles d'augmenter le risque de saignement (par ex. antipsychotiques atypiques tels que la clozapine, les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'acide acétylsalicylique, les AINS et les inhibiteurs de la COX-2), ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'anomalies de l'hémostase ou souffrant de pathologies qui les prédisposent aux saignements.

Pravastatine

Une interaction entre la paroxétine et la pravastatine a été observée au cours d'études, suggérant que l'administration concomitante de paroxétine et de pravastatine est susceptible d'entraîner une élévation de la glycémie. Il se peut que la posologie des hypoglycémifiants oraux et/ou de l'insuline doive être ajustée chez les patients diabétiques sous traitement concomitant par paroxétine et pravastatine (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Des données animales ont montré que la paroxétine peut affecter la qualité du sperme (voir rubrique 5.3). Des données in vitro sur du matériel humain semblent indiquer un certain effet sur la qualité du sperme; toutefois, des rapports de cas humains avec certains ISRS (dont la paroxétine) ont montré qu'un effet sur la qualité du sperme semble réversible. Jusqu'à présent, aucun impact n'a été observé sur la fertilité humaine.

Grossesse

Certaines études épidémiologiques suggèrent un risque accru de malformations congénitales, en particulier cardiovasculaires (par ex. communications interventriculaires et interauriculaires) associées à l'utilisation de paroxétine pendant le premier trimestre. Le mécanisme est inconnu. Les données semblent indiquer que le risque d'avoir un bébé présentant une anomalie cardiovasculaire après exposition maternelle à la paroxétine est inférieur à 2/100, comparé à un risque prévu pour ces anomalies d'environ 1/100 dans la population générale.

La paroxétine ne sera utilisée pendant la grossesse que si elle est strictement nécessaire. Le médecin prescripteur devra évaluer l'intérêt d'un traitement alternatif chez une femme enceinte ou envisageant de l'être. Une interruption brutale du traitement doit être évitée au cours de la grossesse (voir rubrique 4.2).

Une surveillance du nouveau-né devra être effectuée si l'utilisation de la paroxétine est poursuivie jusqu'en fin de grossesse, particulièrement au troisième trimestre.

Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né après administration de paroxétine chez la mère pendant les derniers mois de la grossesse: détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, instabilité de la température, difficulté d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, nervosité, irritabilité, léthargie, pleurs permanents, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes peuvent être dus soit à des effets sérotoninergiques soit à des symptômes de sevrage. Dans la majorité des cas, ces symptômes surviennent immédiatement ou presque après l'accouchement (moins de 24 heures).

Des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'ISRS durant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pourrait engendrer un risque accru d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN). Le risque observé était de l'ordre de 5 cas par 1000 grossesses. Au sein de la population générale, on compte 1 à 2 cas d'HPPN pour 1000 grossesses.

Les données issues d'études observationnelles indiquent un risque accru (moins de 2 fois supérieur) d'hémorragie du post-partum faisant suite à une exposition aux ISRS/IRSNA dans le mois précédant la naissance (voir rubriques 4.4, 4.8).

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction, mais n'indiquent pas d'effets délétères directs sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

Allaitement

De faibles quantités de paroxétine sont excrétées dans le lait maternel. Dans les études publiées, les concentrations sériques des nourrissons allaités étaient indétectables (<2 ng/ml) ou très faibles (<4 ng/ml) et aucun signe d'un effet du médicament n'a été observé chez ces nourrissons. Comme aucun effet n'est attendu, l'allaitement peut être envisagé.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'expérience clinique a montré qu'un traitement par paroxétine n'entraîne pas d'altération des fonctions cognitives ou psychomotrices. Néanmoins, comme avec tout médicament psychoactif, les patients doivent être mis en garde concernant leur aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Bien que la paroxétine n'augmente pas les atteintes mentales et motrices causées par l'alcool, l'utilisation concomitante de paroxétine et d'alcool est déconseillée.

4.8 Effets indésirables

Certains des effets indésirables repris ci-dessous peuvent diminuer en intensité et en fréquence en cas de poursuite du traitement et ne nécessitent généralement pas l'arrêt du traitement. Les effets indésirables sont mentionnés ci-dessous par système d'organe et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Résumé des caractéristiques du produit

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent: saignements anormaux, principalement cutanéomuqueux (y compris ecchymoses et hémorragies gynécologiques)

Très rare: thrombocytopénie

Affections du système immunitaire

Très rare: réactions allergiques sévères et potentiellement fatales (incluant réactions anaphylactoïdes et angio-œdème)

Affections endocriniennes

Très rare: syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent: diminution de l'appétit, élévation des taux de cholestérol

Peu fréquent: une altération du contrôle glycémique a été signalée chez des patients diabétiques (voir rubrique 4.4)

Rare: hyponatrémie

La plupart des cas d'hyponatrémie ont été décrits chez des patients âgés et sont parfois dus à un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH)

Affections psychiatriques

Fréquent: somnolence, insomnie, agitation, rêves anormaux (y compris des cauchemars)

Peu fréquent: confusion, hallucinations

Rare: réactions maniaques, anxiété, dépersonnalisation, attaques de panique, akathisie (voir rubrique 4.4)

Fréquence indéterminée: bruxisme, agressivité, idéation suicidaire et comportement suicidaire

Des cas d'agressivité ont été observés après la mise sur le marché. Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été signalés au cours du traitement par la paroxétine ou peu de temps après l'abandon du traitement (voir rubrique 4.4).

Ces symptômes peuvent également être dus à la pathologie sous-jacente.

Affections du système nerveux

Fréquent: sensations vertigineuses, tremblements, maux de tête, altération de la concentration

Peu fréquent: syndromes extrapyramidaux

Rare: convulsions, syndrome des jambes sans repos

Très rare: syndrome sérotoninergique (les symptômes peuvent inclure agitation, confusion, hypersudation, hallucinations, hyperréflexie, myoclonie, frissons, tachycardie et tremblements)

Des syndromes extrapyramidaux incluant des dyskinésies bucco-faciales ont été rapportés chez des patients ayant parfois des mouvements anormaux sous-jacents ou chez des patients traités par des neuroleptiques.

Affections oculaires

Fréquent: vision trouble

Peu fréquent: mydriase (voir rubrique 4.4)

Très rare: glaucome aigu

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquence indéterminée: acouphènes

Résumé des caractéristiques du produit

Affections cardiaques

Peu fréquent: tachycardie sinusale

Rare: bradycardie

Affections vasculaires

Peu fréquent: élévations ou diminutions transitoires de la pression artérielle, hypotension orthostatique

Des cas d'élévations ou de diminutions transitoires de la pression artérielle ont été rapportés à la suite d'un traitement par la paroxétine, habituellement chez des patients ayant une hypertension artérielle ou une anxiété préexistantes.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent: bâillements

Affections gastro-intestinales

Très fréquent: nausées

Fréquent: constipation, diarrhée, vomissements, sécheresse buccale

Très rare: saignements gastro-intestinaux

Fréquence indéterminée : colite microscopique

Affections hépatobiliaires

Rare: élévation des enzymes hépatiques

Très rare: atteintes hépatiques (telles que hépatites, parfois associées à un ictère et/ou une insuffisance hépatique)

Des cas d'élévation des enzymes hépatiques ont été rapportés. Très rarement, des atteintes hépatiques (telles que hépatites, parfois associées à un ictère et/ou une insuffisance hépatique) ont été rapportées après la commercialisation de la paroxétine. En cas d'élévation prolongée des résultats des tests de la fonction hépatique, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent: hypersudation

Peu fréquent: éruption cutanée, prurit

Très rare: réactions cutanées indésirables sévères (notamment érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), urticaire, réactions de photosensibilité

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare: arthralgie, myalgie

Des études épidémiologiques, principalement menées chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent une augmentation du risque de fractures osseuses chez les patients qui reçoivent des ISRS et des antidépresseurs tricycliques. On ne connaît pas le mécanisme qui induit ce risque.

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent: rétention urinaire, incontinence urinaire

Affections des organes de reproduction et du sein

Très fréquent: dysfonction sexuelle

Résumé des caractéristiques du produit

Rare: hyperprolactinémie/galactorrhée, troubles menstruels (y compris ménorragie, métrorragie, aménorrhée, menstruation tardive et menstruations irrégulières)

Très rare: priapisme

Fréquence indéterminée : hémorragie du post-partum - Cet événement a été rapporté pour la classe thérapeutique des ISRS et IRSNA (voir rubriques 4.4, 4.6).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent: asthénie, prise de poids

Très rare: œdèmes périphériques

SYMPTOMES DE SEVRAGE A L'ARRET DU TRAITEMENT PAR PAROXÉTINE

Fréquent: sensations vertigineuses, troubles sensoriels, troubles du sommeil, anxiété, céphalées.

Peu fréquent: agitation, nausées, tremblements, confusion, hypersudation, instabilité émotionnelle, troubles visuels, palpitations, diarrhée, irritabilité.

L'arrêt du traitement par la paroxétine (particulièrement quand il est brutal) entraîne fréquemment des symptômes de sevrage. Ont été observés: sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies, sensations à type de décharges électriques et acouphènes), troubles du sommeil (incluant rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées, tremblements, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels.

Généralement, ces effets sont d'intensité légère à modérée, et spontanément résolutifs; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Il est donc recommandé de diminuer progressivement les doses de paroxétine lorsque le traitement n'est plus nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

EFFETS INDESIRABLES AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES PEDIATRIQUES

Les événements indésirables suivants ont été observés:

Une augmentation des comportements suicidaires (y compris des tentatives de suicide et des pensées suicidaires), des comportements auto-destructeurs et une augmentation de l'hostilité. Les pensées suicidaires et les tentatives de suicide ont principalement été observées dans le cadre d'études cliniques portant sur des adolescents souffrant d'un trouble dépressif majeur. L'augmentation de l'hostilité s'est plus particulièrement produite chez des enfants souffrant de trouble obsessionnel compulsif et en particulier chez des enfants de moins de 12 ans.

D'autres événements observés sont: une diminution de l'appétit, des tremblements, une transpiration excessive, de l'hyperkinésie, de l'agitation, une labilité émotionnelle (y compris des pleurs et des fluctuations de l'humeur), des événements indésirables en relation avec des saignements, principalement au niveau de la peau et des muqueuses.

Les événements observés après l'arrêt/la diminution de la dose de paroxétine sont les suivants: labilité émotionnelle (y compris pleurs, fluctuations de l'humeur, automutilation, pensées suicidaires et tentatives de suicide), nervosité, étourdissements, nausées et douleurs abdominales (voir rubrique 4.4).

Voir rubrique 5.1 pour plus d'informations concernant les études cliniques pédiatriques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

Résumé des caractéristiques du produit

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 Bruxelles
Madou
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou
Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

Une large marge de sécurité ressort des informations disponibles concernant le surdosage en paroxétine.

L'expérience de la paroxétine en surdosage a montré qu'en plus des symptômes mentionnés à la rubrique 4.8, on a rapporté de la fièvre et des contractions musculaires involontaires. Les patients se sont généralement rétablis sans séquelles graves, même lorsque des doses allant jusqu'à 2000 mg ont été prises en monothérapie. Des événements tels qu'un coma ou des modifications de l'ECG ont occasionnellement été rapportés et très rarement avec une issue fatale, mais en général lorsque la paroxétine était prise avec d'autres médicaments psychotropes, avec ou sans alcool.

Prise en charge

Il n'y a pas d'antidote spécifique connu.

Le traitement doit consister en mesures générales utilisées dans la prise en charge d'un surdosage avec n'importe quel antidépresseur. L'administration de 20 à 30 g de charbon de bois activé peut être envisagée si possible dans les quelques heures qui suivent la prise de la dose excessive afin de diminuer l'absorption de la paroxétine. Des mesures de soutien avec contrôle fréquent des signes vitaux et surveillance soigneuse sont indiquées. Le patient doit être pris en charge si cela s'indique cliniquement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antidépresseurs, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, code ATC: N06AB05.

Mécanisme d'action

La paroxétine est un inhibiteur puissant et sélectif de la recapture de la 5-hydroxytryptamine (5HT, sérotonine). Son action antidépressive et son efficacité dans le traitement des TOC, du trouble anxieux social/phobie sociale, du trouble anxieux généralisé, de l'état de stress post-traumatique et du trouble panique semblent être dues à son inhibition spécifique de la recapture de la sérotonine dans les neurones cérébraux.

La paroxétine n'est pas chimiquement apparentée aux antidépresseurs tricycliques, tétracycliques et autres antidépresseurs disponibles.

La paroxétine a une faible affinité pour les récepteurs muscariniques cholinergiques et les études effectuées sur l'animal n'ont montré qu'une faible activité anticholinergique.

En relation avec cette action sélective, des études *in vitro* ont montré que, contrairement à la plupart des antidépresseurs tricycliques, la paroxétine a peu d'affinité pour les récepteurs α_1 , α_2 , et β adrénergiques, dopaminergiques (D_2), $5HT_1$ apparentés, $5-HT_2$ et histaminergiques (H_1). Cette absence d'interaction avec les récepteurs post-synaptiques *in vitro* est corroborée par des études *in vivo* qui démontrent l'absence d'effet dépressif sur le système nerveux central, ainsi que de propriétés hypotensives.

Effets pharmacodynamiques

La paroxétine n'altère pas les fonctions psychomotrices et ne potentialise pas les effets dépressifs de l'éthanol.

Comme les autres ISRS, la paroxétine entraîne des symptômes de stimulation excessive des récepteurs à la sérotonine lorsqu'elle est administrée chez l'animal ayant reçu au préalable des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou du tryptophane.

Les études comportementales et EEG montrent que la paroxétine est faiblement activatrice à des doses généralement supérieures à celles entraînant l'inhibition de la recapture de la sérotonine. Ces propriétés activatrices ne sont pas de nature amphétaminique.

Les études chez l'animal indiquent que la paroxétine est bien tolérée au niveau cardiovasculaire. Chez le volontaire sain, la paroxétine n'entraîne pas de modification cliniquement significative de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de l'électrocardiogramme.

Contrairement aux antidépresseurs qui inhibent la recapture de la noradrénaline, les études indiquent que la paroxétine a une faible propension à inhiber les effets anti-hypertenseurs de la guanéthidine.

Dans le traitement des troubles dépressifs, la paroxétine montre une efficacité comparable aux antidépresseurs standards.

La paroxétine peut avoir un intérêt thérapeutique chez les patients ne répondant pas aux thérapeutiques standards.

La prise matinale de la paroxétine n'a pas d'effet préjudiciable sur la qualité ou la durée du sommeil. De plus, les patients sont susceptibles d'améliorer leur sommeil quand ils répondent au traitement par la paroxétine.

Analyse de la suicidalité chez l'adulte

Une analyse spécifique à la paroxétine des études contre placebo menées chez des adultes présentant des troubles psychiatriques a montré une fréquence plus élevée de comportement suicidaire chez les jeunes adultes (âgés de 18 à 24 ans) traités par paroxétine qu'avec le placebo (2,19% vs 0,92%). Aucune augmentation de ce genre n'a été observée dans les catégories d'âge supérieures. Chez les adultes présentant un trouble dépressif majeur (tous les âges), il y a eu une augmentation de la fréquence du comportement suicidaire chez les patients traités par paroxétine comparés à ceux recevant un placebo (0,32% vs 0,05%); tous les événements étaient des tentatives de suicide. Toutefois, la majorité de ces tentatives réalisées avec la paroxétine (8 sur 11) étaient l'œuvre de jeunes adultes (voir aussi rubrique 4.4).

Dose-réponse

Dans les études à dose fixe, la courbe de dose-réponse est aplatie, suggérant l'absence de bénéfice à utiliser des doses supérieures aux doses recommandées en termes d'efficacité. Cependant, quelques données cliniques suggèrent que l'augmentation des doses pourrait être bénéfique chez certains patients.

Efficacité à long terme

L'efficacité à long terme de la paroxétine dans la dépression a été démontrée dans une étude de maintien d'efficacité sur 52 semaines (suivant un schéma de type «prévention des rechutes»): 12% des patients recevant de la paroxétine (20-40 mg par jour) ont rechuté versus 28% des patients dans le bras placebo.

L'efficacité à long terme de la paroxétine dans les troubles obsessionnels compulsifs a été démontrée par 3 études de maintien d'efficacité sur 24 semaines, de type «prévention des rechutes». L'une des 3 études a montré une différence significative entre la proportion des rechutes sous paroxétine (38%) et celle sous placebo (59%).

L'efficacité à long terme de la paroxétine dans le traitement du trouble panique a été démontrée par une étude de maintien d'efficacité sur 24 semaines, de type «prévention des rechutes»: 5% des patients sous paroxétine (10-40 mg par jour) ont rechuté, versus 30% des patients sous placebo. Cela a été confirmé dans une étude de maintien d'efficacité sur 36 semaines.

L'efficacité à long terme de la paroxétine dans le traitement du trouble anxieux social, du trouble anxieux généralisé et de l'état de stress post-traumatique n'a pas été suffisamment démontrée.

Événements indésirables observés dans les études cliniques pédiatriques

Les événements indésirables suivants ont été observés dans des essais cliniques à court terme (jusqu'à 10 à 12 semaines) menés chez des enfants et des adolescents traités par la paroxétine, avec une fréquence d'au moins 2%; ils se sont produits au moins deux fois plus souvent qu'avec un placebo: augmentation des comportements de type suicidaire (y compris des tentatives de suicide et des pensées suicidaires), comportements d'autodestruction et augmentation de l'hostilité. Les pensées suicidaires et les tentatives de suicide ont principalement été observées dans le cadre d'études cliniques portant sur des adolescents souffrant d'un trouble dépressif majeur. L'augmentation de l'hostilité s'est plus particulièrement produite chez des enfants souffrant de trouble obsessionnel compulsif et en particulier chez des enfants de moins de 12 ans. D'autres événements observés plus souvent dans le groupe paroxétine que dans le groupe placebo ont été: diminution de l'appétit, tremblements, transpiration excessive, hyperkinésie, agitation, labilité émotionnelle (y compris des pleurs et des fluctuations de l'humeur).

Dans les études qui ont utilisé un schéma de réduction progressive de la dose, les symptômes

rapportés pendant la phase de diminution de la dose ou à l'arrêt de la paroxétine chez au moins 2% des patients et à un taux au moins deux fois supérieur à celui du placebo ont été: labilité émotionnelle (y compris pleurs, fluctuations de l'humeur, automutilation, pensées suicidaires et tentatives de suicide), nervosité, étourdissements, nausées et douleurs abdominales (voir rubrique 4.4).

Dans cinq études à groupes parallèles d'une durée allant de huit semaines à huit mois de traitement, des effets indésirables associés à une hémorragie, surtout de la peau et des muqueuses, ont été observés chez les patients traités par paroxétine à une fréquence de 1,74% contre 0,74% chez les patients traités par placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La paroxétine est bien absorbée après administration orale et subit un effet de premier passage hépatique. En raison de cet effet, la quantité de paroxétine présente dans la circulation systémique est inférieure à celle absorbée par le tractus gastro-intestinal. Une saturation partielle de l'effet de premier passage hépatique et une diminution de la clairance plasmatique surviennent quand l'exposition de l'organisme au produit augmente après la prise de doses uniques plus élevées ou de doses répétées. Il en résulte une augmentation disproportionnée des concentrations plasmatiques, entraînant des paramètres pharmacocinétiques non constants et, par conséquent, une cinétique non linéaire du produit. Cependant, cette non-linéarité est généralement faible et limitée aux sujets présentant des taux plasmatiques bas lors de l'administration de faibles doses.

Les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont atteintes après 7 à 14 jours de traitement avec les formes à libération immédiate ou prolongée et les paramètres restent stables lors d'un traitement à long terme.

Distribution

La paroxétine est très largement distribuée dans les tissus et les résultats de pharmacocinétique montrent que seulement 1% de la paroxétine absorbée reste dans le compartiment plasmatique.

Environ 95% de la paroxétine présente est fixée aux protéines plasmatiques aux concentrations thérapeutiques.

Aucune corrélation n'a été démontrée entre les concentrations plasmatiques de paroxétine et les effets cliniques observés (effets indésirables et efficacité).

Biotransformation

Les principaux métabolites de la paroxétine sont des produits polaires et conjugués d'oxydation et de méthylation, facilement éliminés. Considérant leur faible activité pharmacologique, il est peu probable qu'ils contribuent aux effets thérapeutiques de la paroxétine.

Le métabolisme de la paroxétine ne compromet pas l'action sélective de la paroxétine sur la recapture de la sérotonine.

Élimination

L'élimination urinaire de la paroxétine sous forme inchangée représente généralement moins de 2% de la dose initiale, tandis que celle des métabolites atteint environ 64%. Environ 36% de la dose, dont moins de 1% est sous forme inchangée, est éliminée dans les fèces, probablement par voie biliaire. L'élimination de la paroxétine s'effectue donc presque entièrement sous forme

métabolisée.

L'élimination des métabolites est biphasique: elle résulte initialement du premier passage hépatique, puis d'une élimination systémique de la paroxétine.

La demi-vie d'élimination est variable, mais généralement d' 1 jour.

Populations particulières

Sujets âgés, sujets insuffisants rénaux/hépatiques

Chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux sévères et les insuffisants hépatiques, on observe une augmentation des concentrations plasmatiques de paroxétine, qui demeurent cependant dans les limites de celles observées chez les sujets adultes sains.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicologie ont été conduites chez le singe rhésus et chez le rat albinos; dans les 2 espèces, les voies métaboliques sont similaires à celles décrites chez l'homme. Comme cela est attendu avec les amines lipophiles (incluant les antidépresseurs tricycliques), une phospholipidose a été observée chez le rat. Aucune phospholipidose n'a été décrite chez les primates lors d'études ayant duré jusqu'à un an, à des doses 6 fois supérieures aux doses thérapeutiques recommandées.

Carcinogénèse: la paroxétine n'a pas montré d'effet carcinogène lors d'études réalisées sur 2 ans chez le rat et la souris.

Génotoxicité: aucun effet génotoxique n'a été observé au cours de tests réalisés *in vitro* et *in vivo*.

Les études de toxicité sur la reproduction menées chez le rat ont montré un effet de la paroxétine sur la fertilité des mâles et des femelles en réduisant l'indice de fécondité et le taux de grossesses. Chez les rats, un accroissement de la mortalité des jeunes et un retard d'ossification ont été observés. Ces derniers effets sont probablement liés à une toxicité maternelle, et pas à une toxicité directe sur le fœtus/nouveau-né.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Hydrogénophosphate de calcium anhydre
Silice colloïdale anhydre
Carboxyméthylamidon sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé

Talc
Dioxyde de titane (E171)
Copolymère basique de méthacrylate de butyle

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons blancs en polyéthylène à haute densité (HDPE) avec bouchon blanc en polypropylène (PP) résistant aux enfants et scellage intérieur par induction et dessiccant.

Plaquettes.

Emballages contenant 10, 12, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 98, 100, 200, 250 ou 500 comprimés pelliculés.

Plaquettes unidoses perforées contenant 28 x 1 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Viatris GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE

Flacon: BE230693

Plaquette: BE319417

LU

2001120012

- 0716804: 1 x 10 cpr. ss blist.
- 0716818: 1 x 56 cpr ss blist.
- 0116821: 1 x 10 cpr. (fl.)

Résumé des caractéristiques du produit

- 0716835: 1 x 12 cpr. (fl.)
- 0716849: 1 x 14 cpr. (fl.)
- 0716852: 1 x 20 cpr. (fl.)
- 0716866: 1 x 28 cpr. (fl.)
- 0716883: 1 x 30 cpr. (fl.)
- 0716897: 1 x 50 cpr. (fl.)
- 0716902: 1 x 56 cpr. (fl.)
- 0716916: 1 x 58 cpr. (fl.)
- 0716933: 1 x 60 cpr. (fl.)
- 0716947: 1 x 98 cpr. (fl.)
- 0716951: 1 x 100 cpr. (fl.)
- 0716964: 1 x 200 cpr. (fl.)
- 0716978: 1 x 250 cpr. (fl.)
- 0716981: 1 x 500 cpr. (fl.)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 14/01/2002 (flacons) – 30/06/2008 (plaquettes)

Date de dernier renouvellement:

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 03/2023

Date d'approbation du texte : 07/2023