

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Paroxetine EG 10 mg comprimés  
Paroxetine EG 20 mg comprimés  
Paroxetine EG 30 mg comprimés  
Paroxetine EG 40 mg comprimés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paroxetine EG 10 mg: Chaque comprimé contient 10 mg de paroxétine (sous forme de chlorhydrate de paroxétine anhydre).

Paroxetine EG 20 mg: Chaque comprimé contient 20 mg de paroxétine (sous forme de chlorhydrate de paroxétine anhydre).

Paroxetine EG 30 mg: Chaque comprimé contient 30 mg de paroxétine (sous forme de chlorhydrate de paroxétine anhydre).

Paroxetine EG 40 mg: Chaque comprimé contient 40 mg de paroxétine (sous forme de chlorhydrate de paroxétine anhydre).

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

10 mg: comprimé biconvexe, rond et de couleur blanc cassé, prévu de l'inscription 10 sur une face.

20 mg: comprimé plat, rond, à bords biseautés, de couleur blanc cassé, prévu de l'inscription 20 sur une face et d'une barre de cassure. Le comprimé peut être divisé en deux doses égales.

30 mg: comprimé plat, rond, à bords biseautés, de couleur blanc cassé, prévu d'une barre de cassure. Le comprimé peut être divisé en deux doses égales.

40 mg: comprimé de forme ovale et de couleur blanc cassé, prévu d'une barre de cassure. Le comprimé peut être divisé en deux doses égales.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de:

- Périodes dépressives graves
- Troubles obsessionnels compulsifs.
- Troubles paniques avec et sans agoraphobie
- Troubles anxieux sociaux/phobie sociale
- Angoisse généralisée
- Stress post-traumatique

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

### **PÉRIODES DÉPRESSIVES GRAVES**

La dose recommandée est de 20 mg par jour. En général, on observe une amélioration chez les patients au bout d'une semaine, mais celle-ci ne peut se manifester également qu'à partir de la seconde semaine du traitement. Comme pour tous les antidépresseurs, le dosage doit être réévalué et adapté si nécessaire dans les 3 à 4 semaines suivant le début du traitement et par la suite, si cette adaptation s'avère cliniquement nécessaire.

Chez certains patients qui ne répondent pas suffisamment à la dose de 20 mg, celle-ci peut être augmentée progressivement par paliers de 10 mg jusqu'à un maximum de 50 mg par jour, en fonction de la réponse du patient.

Les patients souffrant de dépression doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois, pour être certain que les symptômes ont disparu.

### **TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS (TOC)**

La dose recommandée est de 40 mg par jour. Les patients doivent commencer par une dose de 20 mg/jour, laquelle peut être augmentée progressivement par paliers de 10 mg jusqu'à la dose recommandée. Si les patients ne développent pas une réponse suffisante au bout de quelques semaines avec la dose recommandée, certains d'entre eux pourront bénéficier d'une augmentation progressive de la dose par paliers de 10 mg jusqu'à un maximum de 60 mg par jour.

Les patients souffrant de TOC doivent être traités pendant une période suffisante, pour être certain que les symptômes ont disparu. Cette période peut durer plusieurs mois, voire davantage (voir la rubrique 5.1).

### **TROUBLES DE PANIQUE**

La dose recommandée est de 40 mg par jour. Les patients doivent commencer par une dose de 10 mg/jour, laquelle peut être augmentée progressivement par paliers de 10 mg jusqu'à la dose recommandée, en fonction de la réponse du client.

Il est recommandé de débiter par un dosage faible pour limiter l'aggravation potentielle des symptômes de panique, qui se produit généralement assez tôt dans le traitement de ce trouble. Si les patients ne développent pas une réponse suffisante au bout de quelques semaines avec la dose recommandée, certains d'entre eux pourront bénéficier d'une augmentation progressive jusqu'à un maximum de 60 mg par jour.

Les patients souffrant de troubles de panique doivent être traités pendant une période suffisante, pour être certain que les symptômes ont disparu. Cette période peut durer plusieurs mois, voire davantage (voir la rubrique 5.1).

### **TROUBLES ANXIEUX SOCIAUX/PHOBIE SOCIALE**

La dose recommandée est de 20 mg par jour. Si les patients ne développent pas une réponse suffisante au bout de quelques semaines avec la dose recommandée, certains d'entre eux pourront bénéficier d'une augmentation progressive de la 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 la rubrique 5.1).

### **ANGOISSE GÉNÉRALISÉE**

La dose recommandée est de 20 mg par jour. Si les patients ne développent pas une réponse suffisante au bout de quelques semaines avec la dose recommandée, certains d'entre eux pourront bénéficier d'une augmentation progressive de la 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 la rubrique 5.1).

### **STRESS POST-TRAUMATIQUE**

La dose recommandée est de 20 mg par jour. Si les patients ne développent pas une réponse suffisante au bout de quelques semaines avec la dose recommandée, certains d'entre eux pourront bénéficier d'une augmentation progressive de la 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 la rubrique 5.1).

### **INFORMATIONS GÉNÉRALES**

## **SYMPTÔMES DE SEVRAGE OBSERVÉS A L'ARRÊT DU TRAITEMENT PAR PAROXÉTINE:**

Le traitement ne peut pas être arrêté brutalement (voir la rubrique 4.4 et la rubrique 4.8).

Le schéma d'arrêt utilisé dans les études cliniques consistait à réduire le dosage quotidien de 10 mg chaque semaine. Si des symptômes insupportables apparaissent après la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement, le médecin peut envisager d'administrer le dosage précédent, et de recommencer ensuite à réduire la dose, mais de manière plus progressive.

### **Populations spéciales:**

#### *Population pédiatrique*

- **Enfants et adolescents (7-17 ans)**

La paroxétine ne doit pas être utilisée pour traiter les enfants et les adolescents, car les études cliniques ont démontré que la paroxétine augmente le risque de comportement suicidaire et d'hostilité. De plus, ces études n'ont pas démontré adéquatement l'efficacité de la paroxétine dans ce groupe d'âge (voir la rubrique 4.4 et la rubrique 4.8).

- **Enfants de moins de 7 ans**

L'utilisation de la paroxétine n'a pas été étudiée chez les enfants de moins de 7 ans. La paroxétine ne doit pas être utilisée chez ces patients tant que la sécurité et l'efficacité pour ce groupe d'âge n'ont pas été prouvées.

- **Personnes âgées**

Des concentrations plasmatiques plus élevées s'observent chez les sujets plus âgés, mais les écarts de concentration recouvrent ceux que l'on observe chez les sujets plus jeunes. Le dosage initial recommandé pour les patients plus âgés est identique à celui des adultes. Une augmentation de la dose pourrait être utile chez certains patients, mais la dose maximale n'excèdera pas 40 mg par jour.

- **Insuffisance hépatique ou rénale**

Une augmentation des concentrations plasmatiques de paroxétine peut survenir chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) ou chez les personnes atteintes de dysfonctionnement hépatique. Ces patients doivent recevoir un dosage limité à la dose efficace minimale.

#### Mode d'administration

Il est recommandé d'administrer la paroxétine une fois par jour au repas du matin.

Afin d'éviter une sensation locale désagréable (telle qu'un goût amer, une sensation de brûlure dans la gorge, une toux sèche ou une sensation d'étouffement), le comprimé ne peut être ni sucé ni mâché et ne peut pas rester dans la bouche, mais il doit être immédiatement avalé en entier avec beaucoup d'eau (au moins 1 verre de 150 ml).

Par voie orale.

### **4.3 Contre-indications**

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

La paroxétine est contre-indiquée en association avec les inhibiteurs des monoamine oxydases (IMAO). Dans des circonstances exceptionnelles, le linézolide (un antibiotique IMAO réversible non sélectif) peut être administré de manière concomitante à la paroxétine à condition qu'il soit possible de surveiller de près les symptômes révélateurs du syndrome de la sérotonine et la pression artérielle (voir rubrique 4.5).

Le traitement par paroxétine peut être initialisé:

- Deux semaines après l'arrêt du traitement aux IMAO irréversibles, ou
- Au moins 24 heures après l'arrêt du traitement aux IMAO réversibles (par ex. moclobémide, linézolide, chlorure de méthylthionium (bleu de méthylène ; un agent de visualisation préopératoire qui est un IMAO réversible non sélectif))

Au moins une semaine doit s'écouler entre l'arrêt du traitement par paroxétine et l'initiation du traitement aux IMAO.

La paroxétine est contre-indiquée en association avec la thioridazine car, tout comme les autres médicaments qui inhibent l'enzyme hépatique CYP450 2D6, la paroxétine peut augmenter les concentrations plasmatiques de la thioridazine (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). L'administration de thioridazine seule peut allonger l'intervalle QTC, provoquant ainsi une arythmie ventriculaire grave telle que torsades de pointes et même décès.

La paroxétine ne sera pas utilisée en concomitance avec le pimozide (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Le traitement par paroxétine doit être initié prudemment deux semaines après la fin d'un traitement aux IMAO irréversibles ou 24 heures après la fin d'un traitement aux IMAO réversibles.

Le dosage de la paroxétine doit être augmenté progressivement jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale (voir rubriques 4.3 Contre-indications et 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

##### Population pédiatrique

La paroxétine est déconseillée dans le traitement des enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et un comportement 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, 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, les données de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental font défaut.

##### **Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique**

La dépression est associée à un risque accru de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements liés au suicide). Ce risque persiste jusqu'à l'apparition d'une rémission significative. Etant donné l'absence possible d'une amélioration durant les premières semaines ou plus du traitement, les patients doivent être suivis de près jusqu'à ce que l'amélioration soit visible. L'expérience clinique générale a démontré que le risque de suicide peut augmenter en début de guérison.

D'autres affections psychiatriques pour lesquelles la paroxétine est prescrite peuvent être également associées à une augmentation du risque d'événements liés au suicide. De plus, ces affections peuvent être comorbides avec des épisodes dépressifs majeurs. Dès lors, il convient de prendre les mêmes précautions pour le traitement des patients atteints d'autres troubles psychiatriques que celles prises pour les patients atteints d'épisodes dépressifs majeurs.

Les patients ayant des antécédents d'événements liés au suicide ou les patients manifestant des idées suicidaires de manière significative préalable au début du traitement, présentent un risque accru de développer des pensées suicidaires ou de faire des tentatives de suicide et doivent être suivis de près durant le traitement. Une méta-analyse des études cliniques relatives aux antidépresseurs, contrôlées par

placebo, chez les patients adultes atteints de troubles psychiatriques a démontré une augmentation du risque de comportement suicidaire lors de l'utilisation d'antidépresseurs par rapport au placebo chez les patients de moins de 25 ans (voir également rubrique 5.1).

Une surveillance étroite des patients et tout particulièrement des patients à risque élevé accompagnera le traitement par antidépresseurs, notamment en début de traitement et après tout changement posologique. Les patients (et les prestataires de soin) doivent être informés de la nécessité de surveiller toute aggravation clinique, l'émergence d'un comportement suicidaire ou de pensées suicidaires et tout changement inhabituel du comportement, et de la nécessité de demander immédiatement un avis médical si ces symptômes se présentent.

### **Acathisie/nervosité psychomotrice**

L'utilisation de la paroxétine est associée au développement d'acathisie, une affection qui se caractérise par un sentiment intérieur de fébrilité et d'agitation psychomotrice, comme par exemple l'incapacité de rester assis ou debout, généralement associée à une détresse subjective. Ces symptômes apparaissent plutôt au cours des premières semaines de traitement. Chez les patients qui développent ces symptômes, une augmentation de la dose peut être nocive.

### **Syndrome de la sérotonine/syndrome neuroleptique malin**

Dans de rares cas, un syndrome de la sérotonine ou un syndrome ressemblant au syndrome neuroleptique malin peut se développer en association avec le traitement par paroxétine, tout particulièrement, si la paroxétine est administrée en concomitance avec un autre sérotoninergique et/ou neuroleptique. Etant donné que ces syndromes peuvent induire des troubles susceptibles de provoquer la mort, le traitement par paroxétine doit être arrêté, en cas de leur apparition (ces syndromes se caractérisent par des associations de symptômes tels que: hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité autonome avec d'éventuelles fluctuations rapides des fonctions vitales, changements de l'état d'esprit, y compris la confusion, l'irritation, l'agitation extrême, pouvant mener au délire et au coma, et un traitement symptomatique de soutien doit être mis en route. La paroxétine ne doit pas être utilisée en association avec des précurseurs de la sérotonine (tels que L-tryptophane, oxitriptan) à cause du risque du syndrome de la sérotonine (voir rubriques 4.3 et 4.5).

### **Manie**

Tout comme les autres antidépresseurs, la paroxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des antécédents de manie. Le traitement par paroxétine doit être arrêté chez les patients qui entrent dans une phase maniaque.

### **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.

### **Affections rénales ou hépatiques**

La prudence est de mise chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave ou chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

### **Diabète**

Chez les patients diabétiques, un traitement aux ISRS peut modifier le taux glycémique. La posologie de l'insuline et/ou des hypoglycémifiants oraux doit parfois être adapté. Par ailleurs, des études suggèrent que l'administration concomitante de paroxétine et de pravastatine est susceptible d'induire une augmentation des taux sanguins de glucose (voir rubrique 4.5.)

### **Epilepsie**

Tout comme les autres antidépresseurs, la paroxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients épileptiques.

### **Convulsions**

En général, l'incidence des convulsions est inférieure à 0,1% chez les patients traités par paroxétine. Le traitement doit être arrêté chez les patients qui souffrent de convulsions.

### **ECT**

Les données cliniques concernant l'administration concomitante de paroxétine et d'électrochocs sont très limitées.

### **Glaucome**

Tout comme les autres ISRS, la paroxétine peut provoquer de la mydriase et doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant d'un glaucome à angle fermé ou ayant des antécédents de glaucome.

### **Troubles cardiaques**

Les mesures de précaution habituelles doivent être prises chez les patients souffrant d'affections cardiaques.

### **Hyponatrémie**

L'hyponatrémie est rarement signalée, principalement chez des personnes âgées. La prudence est de mise chez les patients présentant un risque d'hyponatrémie, par exemple, en cas de prise concomitante de médicaments et en présence de cirrhose. En général, l'hyponatrémie est réversible à l'arrêt du traitement par paroxétine.

### **Hémorragie**

Des anomalies au niveau du saignement cutané, telles que ecchymoses et purpura ont été signalées avec les ISRS. D'autres manifestations hémorragiques comme les saignements gastro-intestinaux et gynécologiques ont été rapportés. Les patients âgés peuvent présenter un risque accru d'événements hémorragiques non liés à des menstruations.

La prudence est de mise chez les patients traités simultanément par ISRS et par anticoagulants oraux, par les médicaments qui influencent la fonction des plaquettes ou par d'autres médicaments augmentant le risque de saignement (par ex. les antipsychotiques atypiques tels que clozapine, les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'acide acétylsalicylique, les AINS et les inhibiteurs COX-2) ainsi que chez les patients ayant des antécédents de saignements ou d'affections les prédisposant aux saignements (voir rubrique 4.8).

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

### **Interaction avec le tamoxifène**

La paroxétine, puissant inhibiteur du CYP2D6, peut induire une réduction de la concentration d'endoxifène, l'un des plus importants métabolites du tamoxifène. Par conséquent, la paroxétine doit, autant que possible, être évitée durant le traitement par tamoxifène (voir rubrique 4.5).

### **Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement par paroxétine**

Des symptômes de sevrage apparaissent souvent à l'arrêt du traitement, surtout lorsque celui-ci a été brusque (voir la rubrique 4.8). Lors des études cliniques, des effets indésirables se sont manifestés à l'arrêt du traitement chez 30% des patients traités par paroxétine, par rapport à 20% des patients ayant reçu un placebo. Ces symptômes ne sont pas imputables à l'addiction ou à la dépendance au médicament. Le risque de développer des symptômes de sevrage dépend de divers facteurs tels que la durée et la posologie du traitement ainsi que la vitesse à laquelle la dose est réduite.

Des symptômes tels que vertiges, troubles sensoriels (y compris la paresthésie, la sensation d'un choc

électrique et acouphènes), troubles du sommeil (dont des rêves intenses), nervosité ou angoisse, nausées, tremor, confusion, sudations, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels ont été observés. En général, ces symptômes sont légers ou modérés, mais, chez certains patients, ils peuvent parfois être intenses. Ils surviennent généralement dans les premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais sont très rares lorsque le patient oublie accidentellement de prendre son médicament. En générale, ces symptômes sont autolimités et disparaissent dans les 2 semaines, mais peuvent parfois persister plus longtemps (2-3 mois ou plus) chez certains individus. Dès lors, lorsqu'on arrête le traitement, il est recommandé de réduire la dose de paroxétine progressivement sur une période de plusieurs semaines ou mois, selon les besoins du patient (voir « Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement par paroxétine » dans rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

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**

##### **Sérotoninergiques**

Comme les autres ISRS, l'administration concomitante avec des sérotoninergiques peut entraîner une incidence des effets associés au 5-HT (syndrome de la sérotonine: voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). La prudence est de rigueur et une surveillance clinique étroite est requise quand des sérotoninergiques tels que le L-tryptophane, les triptans, la buprénorphine, le tramadol et la péthidine, le linézolide, le chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène), les ISRS, le lithium et les préparations à base de millepertuis – *Hypericum perforatu* - sont administrés en association à la paroxétine.

Il est recommandé d'être prudent avec le fentanyl, utilisé pour les anesthésies générales ou dans le traitement de la douleur chronique. L'utilisation concomitante de paroxétine et d'IMAO est contre-indiquée en raison du risque du syndrome de la sérotonine (voir rubrique 4.3 Contre-indications).

##### **Pimozide**

Il a été démontré que les concentrations de pimozide ont été multipliées par 2,5 environ dans une étude relative à l'utilisation concomitante d'une dose faible unique de pimozide (2 mg) et de 60 mg de paroxétine. Ceci peut être expliqué par les propriétés connues de la paroxétine en matière d'inhibition du CYP2D6. En raison de l'index thérapeutique étroit du pimozide et de sa capacité de prolonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de pimozide et de paroxétine est contre-indiquée (voir la rubrique 4.3 Contre-indications).

##### **Enzymes qui métabolisent les médicaments**

Le métabolisme et la pharmacocinétique de la paroxétine peuvent être influencés par l'induction ou l'inhibition d'enzymes métabolisant le médicament.

Si la paroxétine doit être administrée en même temps qu'un inhibiteur d'enzymes métabolisant le médicament, il faut envisager d'administrer une dose de paroxétine correspondant à la dose minimale.

Le dosage initial ne doit pas être adapté si le médicament est administré avec des inducteurs d'enzymes métabolisant le médicament (par ex. carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, phénytoïne) ou avec du fosamprenavir/ritonavir. Toute adaptation posologique de la paroxétine (soit après initiation soit après interruption d'un inducteur d'enzymes) doit s'effectuer sur base de l'effet clinique (tolérance et efficacité).

##### **Bloqueurs neuromusculaires**

Les ISRS peuvent réduire l'activité de la cholinestérase plasmatique, ce qui entraîne une prolongation de l'action de blocage neuromusculaire du mivacurium et du suxaméthonium.

**Fosamprenavir/ritonavir:** l'administration concomitante de fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg deux fois par jour et de paroxétine 20 mg par jour chez des volontaires sains pendant 10 jours, a entraîné une diminution significative des concentrations plasmatiques de paroxétine d'environ 55 %. Les

concentrations plasmatiques de fosamprenavir/ritonavir lors de l'administration concomitante de paroxétine étaient similaires aux valeurs de référence d'autres études, ce qui indique que la paroxétine n'a pas eu d'effet significatif sur le métabolisme du fosamprenavir/ritonavir. Aucune donnée n'est disponible quant aux effets de l'administration concomitante de paroxétine et de fosamprenavir/ritonavir sur une durée de plus de 10 jours.

### **Procyclidine**

L'administration quotidienne de paroxétine augmente considérablement les concentrations plasmatiques de procyclidine. La dose de procyclidine doit être réduite lorsque des effets anti-cholinergiques sont observés.

### **Anticonvulsifs**

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

### **Effet inhibiteur CYP2D6 de la paroxétine**

Tout comme les autres antidépresseurs, y compris les ISRS, la paroxétine inhibe l'enzyme hépatique cytochrome P450 CYP 2D6. L'inhibition de cette enzyme peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments co-administrés qui sont métabolisés par cette enzyme. Tel est le cas avec certains antidépresseurs tricycliques (par ex. clomipramine, nortriptyline et désipramine), les neuroleptiques de type phénothiazine (par ex. perphénazine et thioridazine, voir la rubrique 4.3 Contre-indications), la rispéridone, l'atomoxétine, certains anti-arythmiques de type 1c (par ex. la propafénone et la flécaïnide) et le métoprolol. Il est déconseillé d'utiliser la paroxétine en association avec le métoprolol en cas d'insuffisance cardiaque, en raison du faible index thérapeutique du métoprolol pour cette indication.

Une interaction pharmacocinétique entre les inhibiteurs du CYP2D6 et le tamoxifène, montrant une réduction de 65-75 % des niveaux plasmatiques des formes les plus actives de tamoxifène, par exemple l'endoxifène, a été rapportée dans la littérature. Une réduction de l'efficacité du tamoxifène a été rapportée lors de l'utilisation concomitante d'antidépresseurs ISRS dans certaines études. Dans la mesure où une réduction de l'effet du tamoxifène ne peut pas être exclue, l'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs du CYP2D6 (y compris la paroxétine) doit être évitée autant que possible (voir rubrique 4.4).

### **Alcool**

Comme tous les autres psychotropes, les patients doivent éviter de prendre de l'alcool quand ils utilisent de la paroxétine.

### **Anticoagulants oraux**

Une interaction pharmacodynamique entre la paroxétine et les anticoagulants oraux peut se produire. L'administration concomitante de paroxétine et d'anticoagulants oraux peut augmenter l'activité des anticoagulants et provoquer des hémorragies. La paroxétine doit donc être utilisée avec prudence chez les patients traités aux anticoagulants oraux (voir la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

### **AINS, acide acétylsalicylique et autres substances anti-thrombocytes**

Une interaction pharmacodynamique entre la paroxétine et les AINS /acide acétylsalicylique peut se produire. L'administration concomitante de paroxétine et d'AINS /acide acétylsalicylique peut augmenter le risque d'hémorragies (voir la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

La prudence est de mise chez les patients qui prennent des ISRS en même temps que des anticoagulants oraux, des médicaments affectant la fonction des plaquettes sanguines ou augmentant le risque de saignement (par ex. les antipsychotiques atypiques tels que clozapine, les phénothiazines, la plupart des ATC, l'acide acétylsalicylique, les AINS et les inhibiteurs de COX-2) et chez les patients ayant des antécédents de saignements ou d'affections prédisposés au saignement.



## **Pravastatine**

Une interaction entre la paroxétine et la pravastatine a été observée dans les études, ce qui semble indiquer que l'administration concomitante de paroxétine et pravastatine peut accroître les taux sanguins de glucose. Chez les patients atteints de diabète sucré qui reçoivent un traitement combiné par paroxétine et pravastatine, un ajustement de la dose des agents hypoglycémisants oraux et/ou de l'insuline peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.4).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Certaines études épidémiologiques suggèrent un risque accru de malformation congénitale, principalement cardiovasculaire (par ex. défectuosité du septum auriculaire et ventriculaire (majorité)) en association avec l'utilisation de paroxétine pendant le premier trimestre. Le mécanisme en est inconnu. Les données disponibles suggèrent que le risque d'avoir un enfant avec un trouble cardiovasculaire suite à une exposition de la mère à la paroxétine s'élève à moins de 2/100 par rapport au chiffre attendu pour pareilles anomalies d'environ 1/100 chez la population générale.

La paroxétine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si elle est strictement indiquée. Le médecin qui la prescrit doit évaluer les alternatives de traitement chez la femme enceinte ou qui prévoit d'être enceinte. Il convient d'éviter l'arrêt brutal du traitement durant la grossesse (voir « Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement par paroxétine », rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

Les nouveaux-nés doivent être observés si l'administration de la paroxétine à la mère se poursuit à un stade avancé de la grossesse, plus particulièrement lors du troisième trimestre.

Les symptômes suivants peuvent survenir chez les nouveau-nés si la mère est exposée à la paroxétine au stade avancé de la grossesse: douleurs respiratoires, cyanose, apnée, attaque, température instable, difficulté à se nourrir, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, trac, irritabilité, léthargie, pleurs constants, somnolence et difficultés à dormir. Ces symptômes peuvent soit être dus aux effets sérotonergiques soit être des symptômes de sevrage. Dans la plupart des cas, les complications commencent directement ou très vite (< 24 heures) après l'accouchement.

Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation d'ISRS en cas de grossesse, particulièrement durant la phase finale de la grossesse, peut augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né (HPPN). Le risque observé concernait environ 5 cas sur 1.000 grossesses. Parmi la population générale, 1 ou 2 cas de HPPN sur 1.000 grossesses surviennent.

Des études chez l'animal ont mis en exergue une toxicité au niveau de la reproduction, mais n'ont montré aucun effet nocif direct sur la grossesse, le développement de l'embryon/du fœtus, sur la naissance ou le développement post-natal (voir la rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique).

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).

### Allaitement

La paroxétine passe en faibles quantités dans le lait maternel. Dans les études publiées, les concentrations sériques chez les nourrissons allaités étaient indétectables (< 2 ng/ml) ou très faibles (< 4 ng/ml) et aucun signe d'effet du médicament n'a été observé chez ces nourrissons. Compte tenu qu'aucun effet n'a été observé, l'allaitement est envisageable.

### Fertilité

Les données chez l'animal ont montré que la paroxétine peut affecter la qualité du sperme (voir rubrique 5.3). Les données in vitro relatives au matériel humain suggèrent éventuellement un léger effet sur la

qualité du sperme, mais les cas rapportés chez l'homme utilisant certains ISRS (y compris de la paroxétine) ont montré qu'un effet sur la qualité du sperme semble être réversible. Un impact sur la fertilité humaine n'a pas été observé jusqu'à ce jour.

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

L'expérience clinique avec la paroxétine n'a démontré aucun effet négatif sur les fonctions cognitives et psychométriques. Comme avec tous les psychotropes, les patients doivent toutefois être prudents quant à leur aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines.

Bien que la paroxétine ne renforce pas l'effet inhibiteur de l'alcool sur les capacités psychiques et motrices, l'utilisation concomitante de la paroxétine et l'alcool est déconseillée.

#### **4.8 Effets indésirables**

Certains des effets indésirables exposés ci-après peuvent diminuer en intensité et en fréquence à la poursuite du traitement et ne nécessitent généralement pas l'arrêt de la thérapie.

Les effets indésirables mentionnés ci-après sont classés par classe d'organe et par 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  $<1/10.000$ .

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

##### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

Peu fréquent: leucopénie, saignement anormal, notamment de la peau et des muqueuses (notamment ecchymoses et saignements gynécologiques).

Très rare: thrombocytopénie.

##### **Affections du système immunitaire**

Très rare : réactions allergiques sévères et potentiellement fatales (y compris **réactions anaphylactoïdes** et angio-oedème (oedème de Quincke).

##### **Affections endocriniennes**

Très rare: syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

##### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Fréquent: augmentation des taux de cholestérol, perte d'appétit.

Peu fréquent : une modification du contrôle glycémique a été rapportée chez des patients diabétiques (voir rubrique 4.4).

Rare: hyponatrémie.

L'hyponatrémie s'observe surtout chez les patients plus âgés et est occasionnellement causée par le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

##### **Affections psychiatriques**

Fréquent: somnolence, insomnies, agitation, rêves anormaux (incluant des cauchemars).

Peu fréquent: confusion, hallucinations.

Rare: réactions maniaques, angoisse, dépersonnalisation, crises de panique, acathisie (voir la rubrique 4.4).

Fréquence indéterminée: idées suicidaires et comportement suicidaire\*, agression\*\*, bruxisme

\*Des cas d'idées suicidaires et de comportement suicidaire ont été rapportés durant le traitement par la paroxétine ou peu après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

\*\*Des cas d'agression ont été observés lors de l'expérience après la mise sur le marché.

Ces symptômes peuvent également être provoqués par la maladie sous-jacente.

### **Affections du système nerveux**

Fréquent: vertiges, tremblements, maux de tête, troubles de la concentration

Peu fréquent: affections extrapyramidales

Rare: convulsions, syndrome des jambes sans repos.

Très rare: syndrome de la sérotonine (les symptômes peuvent être nervosité, confusion, diaphorèse, hallucinations, hyperréflexivité, myoclonie, frissons, tachycardie et tremblements).

Des troubles extrapyramidaux, dont une dystonie oro-faciale ont été observés chez certains patients, présentant parfois des troubles moteurs sous-jacents ou prenant 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

### **Affections cardiaques**

Peu fréquent: tachycardie sinusale.

Rare: bradycardie.

### **Affections vasculaires**

Peu fréquent: augmentations ou diminutions passagères de la pression sanguine, hypotension orthostatique.

Des augmentations ou diminutions passagères de la pression sanguine ont été observées après le traitement par paroxétine, le plus souvent chez les patients souffrant d'hypertension préexistante ou d'angoisse.

### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Fréquent: bâillements.

### **Affections gastro-intestinales**

Très fréquent: nausées.

Fréquent: constipation, diarrhée, vomissements, sécheresse de la bouche.

Très rare: saignements gastro-intestinaux.

Fréquence <<indéterminée>> : Colite microscopique

### **Affections hépatobiliaires**

Rare: augmentation des enzymes hépatiques.

Très rare: affections hépatiques (telles que hépatite, parfois associée à jaunisse et/ou décompensation hépatique).

Une augmentation des enzymes hépatiques a été observée. Très rarement, des affections hépatiques ont également été signalées dans des rapports post-marketing (telles que hépatite, parfois associée à une jaunisse et/ou une décompensation hépatique). Il faut envisager d'arrêter le traitement par paroxétine si les résultats des tests de la fonction hépatique continuent à s'accroître.

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Fréquent: transpiration.

Peu fréquent: éruption cutanée, prurit.

Très rare: réactions cutanées sévères (dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), urticaire, hypersensibilité à la lumière.

#### **Affections du rein et des voies urinaires**

Peu fréquent: rétention d'urine, incontinence urinaire.

#### **Affections des organes de reproduction et du sein**

Très fréquent: dysfonctionnement sexuel.

Rare: hyperprolactinémie/galactorrhée, troubles menstruels (notamment ménorragie, métrorragie, aménorrhée, retard de règles et règles 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).

#### **Affections musculo-squelettiques et systémiques**

Rare: arthralgie, myalgie.

#### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Fréquent: asthénie, prise de poids.

Très rare: oedème périphérique.

#### **Effets de classe**

Les études épidémiologiques, principalement menées chez des patients de 50 ans et plus, montrent une augmentation du risque de fractures osseuses chez les patients prenant des ISRS et des ATC. Le mécanisme entraînant ce risque n'est pas connu.

#### **SYMPTOMES DE SEVRAGE OBSERVÉS A L'ARRÊT DU TRAITEMENT PAR PAROXÉTINE**

Fréquent: vertiges, troubles sensoriels, troubles du sommeil, angoisse, céphalée.

Peu fréquent: agitation, nausées, tremblements, confusion, transpiration, instabilité émotionnelle, troubles visuels, palpitations, diarrhée, irritation.

L'arrêt (brutal) de la paroxétine provoque généralement l'apparition de symptômes de sevrage. Des symptômes tels que vertiges, troubles sensoriels (y compris la paresthésie, les sensations de choc électrique et les acouphènes), troubles du sommeil (y compris des rêves intenses), nervosité ou angoisse, nausées, tremblement, confusion, sudations, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels ont été observés. En général, ces symptômes sont légers ou modérés et autolimités, mais ils peuvent être intenses et/ou durer plus longtemps chez certains patients. Dès lors, il est recommandé de réduire la dose de paroxétine progressivement lorsque le traitement n'est plus nécessaire (voir la rubrique 4.2 et la rubrique 4.4).

#### **EFFETS INDESIRABLES OBSERVÉS CHEZ LES ENFANTS DANS LES ÉTUDES CLINIQUES**

Les effets indésirables suivants ont été observés:

Augmentation des comportements liés au suicide (dont tentatives de suicide et pensées suicidaires), comportements d'automutilation et augmentation de l'hostilité. Les pensées suicidaires et les tentatives de suicide ont surtout été observées au cours d'études cliniques chez des adolescents ayant des troubles dépressifs majeurs. L'augmentation de l'hostilité s'est surtout produite chez les enfants ayant des troubles obsessionnels compulsifs, particulièrement chez les enfants de moins de 12 ans.

Les autres effets observés sont: diminution de l'appétit, tremblements, transpiration, hyperkinésie, agitation, émotions variées (dont pleurs et variations d'humeur), effets indésirables liés à des saignements, principalement de la peau et des muqueuses.

Les effets observés après l'arrêt/la diminution de la paroxétine sont: émotions variées (dont pleurs et

variations d'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 sur les études cliniques pédiatriques.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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 (AFMPS) – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou - site internet: [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be) ou e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

**Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## 4.9 Surdosage

### Symptômes

Les informations disponibles en matière de surdosage par paroxétine indiquent une marge de sécurité très large.

Les expériences en matière de surdosage par paroxétine nous ont appris qu'outre les symptômes évoqués sous la rubrique 4.8 Effets indésirables, de la fièvre et des contractions musculaires involontaires ont été observés.

En général, les patients se remettent sans conséquences graves, même à des doses jusqu'à 2000 mg.

Des effets tels qu'un coma ou une modification de l'ECG ont été observés occasionnellement, très rarement avec une issue fatale, mais en général quand la paroxétine était associée à d'autres psychotropes, avec ou sans alcool.

### Gestion

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

Le traitement consiste à mettre en oeuvre les mesures générales utilisées en cas de surdosage par antidépresseurs. L'administration de 20 – 30 g de charbon activé peut être envisagée si possible dans les heures qui suivent l'ingestion du surdosage pour réduire l'absorption de paroxétine.

Des mesures de soutien avec surveillance fréquente des fonctions vitales et observation intensive sont indiquées. Il convient de s'occuper du patient comme indiqué cliniquement.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antidépresseurs – inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine  
Code ATC: NO6A B05.

### Mécanisme d'action

La paroxétine est un puissant inhibiteur sélectif de la capture de la 5-hydroxytryptamine (5-HT, sérotonine) et son effet antidépresseur et son efficacité dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs, des troubles anxieux sociaux/de la phobie sociale, de l'angoisse généralisée, du stress post-traumatique et du trouble de panique sont supposés être liés à son inhibition spécifique de la capture de la 5-HT dans les neurones cérébrales.

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

La paroxétine a peu d'affinité pour les récepteurs cholinergiques muscariniques et les études chez l'animal ont démontré que la paroxétine possède des caractéristiques anti-cholinergiques très faibles. Conformément à cette action sélective, les études *in vitro* ont démontré que la paroxétine, contrairement aux antidépresseurs tricycliques, a peu d'affinité pour les alpha 1-, alpha 2- et bêta- adréno-récepteurs, la dopamine (D2) et les récepteurs de type 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> et histaminiques (H<sub>1</sub>). Cette absence d'interaction avec les récepteurs post-synaptiques *in vitro* est confirmée par les études *in vivo* qui montrent l'absence de propriétés inhibitrices du SNC et de propriétés hypotensives.

### **Effets pharmacodynamiques**

La paroxétine n'entrave pas la fonction psychomotrice et n'augmente pas les effets dépressifs de l'éthanol. Comme les autres inhibiteurs sélectifs de capture de 5-HT, la paroxétine provoque des symptômes de stimulation excessive du récepteur de 5-HT si elle est administrée à des animaux ayant reçu au préalable des inhibiteurs des monoamine oxydases (IMAO) ou du tryptophane.

Les études comportementales et les ECG montrent que la paroxétine est faiblement active à des dosages généralement supérieurs à la dose requise pour l'inhibition de la capture de 5-HT. Les propriétés activantes sont de nature non "amphétaminiques".

Les études chez l'animal ont démontré que la paroxétine est bien tolérée par le système cardiovasculaire. La paroxétine administrée à des sujets sains n'entraîne pas de changement significatif de la pression sanguine, du rythme cardiaque et de l'ECG.

Des études indiquent que, contrairement aux antidépresseurs qui inhibent la capture de la noradrénaline, la paroxétine a une tendance beaucoup plus réduite à inhiber les effets anti-hypertenseurs de la guanéthidine. Dans le traitement de la dépression, la paroxétine montre une efficacité similaire à celle des antidépresseurs standard.

Certaines données indiquent également que la paroxétine peut avoir une valeur thérapeutique pour les patients qui n'ont pas réagi à la thérapie standard.

La prise de paroxétine le matin n'a aucun effet négatif sur la qualité ou la durée du sommeil. Les patients dorment d'ailleurs mieux quand ils réagissent au traitement par paroxétine.

### **Analyse du suicide chez l'adulte**

Une analyse spécifique à la paroxétine d'essais contrôlés contre placebo menés chez des adultes présentant des affections psychiatriques a montré une fréquence plus élevée de comportements suicidaires chez les jeunes adultes (de 18 à 24 ans) traités par la paroxétine que chez ceux recevant un placebo (2,19 % contre 0,92 %). Cette augmentation n'a pas été observée dans les groupes de patients plus âgés. Chez des adultes présentant des épisodes dépressifs majeurs (de tous âges), on a observé une augmentation de la fréquence des comportements suicidaires chez les patients recevant la paroxétine par rapport au placebo (0,32 % contre 0,05 %); tous les événements étaient des tentatives de suicide. Cependant, la majorité de ces tentatives avec la paroxétine (8 sur 11) ont été décrites chez de jeunes adultes (voir également rubrique 4.4).

### **Réponse au dosage**

Dans les études relatives aux dosages fixes, la courbe de dose-réponse est plate, ce qui ne suggère aucun avantage au niveau de l'efficacité lorsqu'on utilise une dose supérieure à la dose recommandée. Certaines données cliniques suggèrent pourtant qu'une augmentation de la dose peut avoir un effet positif pour certains patients.

### **Efficacité à long terme**

L'efficacité de la paroxétine à long terme en cas de dépression a été démontrée dans une étude d'entretien de 52 semaines, ayant pour but la prévention des rechutes: 12% des patients ayant reçu de la paroxétine (20-40 mg par jour) ont rechuté, contre 28% des patients traités par placebo.

L'efficacité de la paroxétine à long terme dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs a été étudiée dans trois études d'entretien de 24 semaines ayant pour but la prévention des rechutes. Dans l'une des trois études, une différence significative entre le groupe traité par paroxétine (38%) et le groupe traité

par placebo (59%) a été observée quant au nombre de patients qui rechutaient.

L'efficacité de la paroxétine à long terme pour le traitement des troubles de panique a été montrée dans une étude d'entretien de 24 semaines ayant pour but la prévention des rechutes: 5% des patients ayant reçu de la paroxétine (10-40 mg par jour) ont rechuté, contre 30% des patients du groupe placebo. Ce résultat a été confirmé dans une étude d'entretien de 36 semaines.

L'efficacité de la paroxétine à long terme dans le traitement des troubles anxieux sociaux, de l'anxiété généralisée et du stress post-traumatique n'a pas été suffisamment démontrée.

### **Effets indésirables observés lors d'études cliniques pédiatriques**

Lors d'études cliniques de courte durée (jusqu'à 10-12 semaines) menées chez des enfants et des adolescents, les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients traités par paroxétine à une fréquence d'au moins 2 % de patients et se sont produits au moins deux fois plus souvent qu'avec le placebo: augmentation des comportements liés au suicide (dont tentatives de suicide et pensées suicidaires), automutilation et augmentation de l'hostilité. Les pensées suicidaires et les tentatives de suicide ont principalement été observées au cours d'études cliniques menées chez des adolescents ayant des troubles dépressifs majeurs. L'augmentation de l'hostilité s'est principalement produite chez les enfants ayant des troubles obsessionnels compulsifs, en particulier chez les enfants de moins de 12 ans. D'autres effets ont été observés plus fréquemment avec la paroxétine qu'avec le placebo: diminution de l'appétit, tremblements, transpiration, hyperkinésie, agitation, émotions variées (dont pleurs et variations d'humeur).

Lors d'études utilisant un régime de diminution, les symptômes suivants ont été rapportés au cours de la phase de diminution ou à l'arrêt de la paroxétine, avec une fréquence d'au moins 2 % de patients et une fréquence au moins double par rapport au placebo: émotions variées (dont pleurs et variations d'humeur, automutilation, pensées suicidaires et tentatives de suicide), nervosité, étourdissements, nausées et douleurs abdominales (voir rubrique 4.4).

Au cours de cinq études de groupe en parallèle, d'une durée allant de huit semaines à huit mois de traitement, des effets indésirables liés à des saignements, principalement de la peau et des muqueuses, ont été observés chez les patients traités par paroxétine à une fréquence de 1,74 %, contre 0,74 % pour les patients traités par placebo.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption**

La paroxétine est bien absorbée après administration orale et passe par le métabolisme de premier passage. En raison du métabolisme de premier passage, la quantité de paroxétine disponible pour la circulation systémique est plus faible que celle qui est absorbée par le système gastro-intestinal. Une saturation partielle de l'effet de premier passage et une réduction de la clairance plasmatique se produisent lorsque la charge organique augmente avec un dosage simple ou multiple plus élevé. Il en résulte une augmentation disproportionnée des concentrations plasmatiques de paroxétine et des paramètres pharmacocinétiques inconstants, ce qui provoque une cinétique non linéaire.

En général, la non-linéarité est toutefois faible et se limite aux sujets qui atteignent des taux plasmatiques faibles à doses limitées.

Des concentrations steady-state systémiques sont atteintes après 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement avec des formulations à libération immédiate ou contrôlée et les propriétés pharmacocinétiques ne semblent pas être changées lors d'un traitement de longue durée.

### **Distribution**

La paroxétine est fortement distribuée dans les tissus et les calculs pharmacocinétiques indiquent que seulement 1 % de la paroxétine dans le corps se trouve dans le plasma.

Environ 95% de la paroxétine présente se lieent aux protéines à concentrations thérapeutiques. Aucune corrélation n'a été trouvée entre les concentrations plasmatiques de paroxétine et l'effet clinique (effets secondaires et efficacité).

### **Biotransformation**

Les métabolites principaux de la paroxétine sont des produits polaires et conjugués de l'oxydation et de la méthylation, qui font l'objet d'une clairance immédiate. Etant donné leur activité pharmacologique relativement faible, il est peu probable qu'ils contribuent aux effets thérapeutiques de la paroxétine. Le métabolisme ne compromet pas l'action sélective de la paroxétine sur la capture neuronale de 5-HT.

### **Elimination**

L'excrétion de la paroxétine intacte dans les urines représente généralement moins de 2% de la dose, tandis que celle des métabolites représente environ 64% de la dose. Environ 36% de la dose sont excrétés dans les fèces, probablement par la bile, la paroxétine intacte représentant moins d'1 % de la dose. L'élimination de la paroxétine s'effectue donc quasi entièrement par le métabolisme. L'excrétion des métabolites s'effectue en deux phases et est en première instance le résultat du métabolisme de premier passage et ensuite contrôlée par l'élimination systémique de la paroxétine. La demi-vie d'élimination est variable, mais comprend généralement un jour.

### **Populations spéciales**

#### **Personnes âgées et patients souffrant d'insuffisance rénale/hépatique**

Une augmentation des concentrations plasmatiques a été observée chez les sujets âgés et les sujets souffrant de problèmes rénaux ou hépatiques graves, mais les écarts de concentration recouvrent ceux que l'on observe chez les sujets adultes sains.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Des études toxicologiques ont été réalisées sur des singes rhésus et des rats albinos; chez les deux animaux, la voie métabolique est comparable à celle décrite pour l'être humain. Comme c'est le cas avec les amines lipophiles, y compris les antidépresseurs tricycliques, une phospholipidose a été observée chez les rats. La phospholipidose n'a pas été observée dans l'étude chez les primates avec une durée de maximum un an et des dosages de 6 fois plus élevés que les dosages cliniques recommandés.

Carcinogénèse: dans des études de deux ans chez le souris et le rat, la paroxétine n'a eu aucun effet tumorigène.

Génotoxicité: la génotoxicité n'a pas été observée dans le cadre de certains tests *in vitro* et *in vivo*. Les études de toxicité au niveau de la reproduction chez le rat ont démontré que la paroxétine affecte la fertilité des mâles et femelles par la réduction de l'indice de fécondité et du nombre de grossesses. Chez le rat, une augmentation de la mortalité des petits et un ralentissement de l'ossification ont été observés. Ces effets étaient probablement liés à la toxicité chez la mère et ne seront pas considérés comme des effets directs sur le fœtus/nouveau-né.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Cellulose microcristalline (E 460)  
Hydrogénophosphate de calcium dihydraté (E 341)  
Croscarmellose sodique (E 468)  
Silice colloïdale anhydre (E 551)  
Stéarate de magnésium (E 470b)



## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes (Polyvinylchloride/aluminium): des emballages de 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 180 ou 500 comprimés sont disponibles.

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**

EG (Eurogenerics) SA  
Esplanade du Heysel b22  
1020 Bruxelles

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Paroxetine EG 10 mg comprimés: BE316163  
Paroxetine EG 20 mg comprimés: BE316172  
Paroxetine EG 30 mg comprimés: BE316181  
Paroxetine EG 40 mg comprimés: BE316197

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 14/04/2008  
Date de renouvellement de l'autorisation: 24/05/2012

## **10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte: 01/2024  
Date de mise à jour du texte: 12/2023