

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Paroxetine Sandoz 20 mg comprimés pelliculés  
Paroxetine Sandoz 30 mg comprimés pelliculés  
Paroxetine Sandoz 40 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg de paroxétine (sous forme de chlorhydrate).

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de paroxétine (sous forme de chlorhydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

*20 mg comprimés pelliculés :*

Comprimé blanc, rond, divisé en deux par une encoche sensible à la pression et portant le code PX 20.  
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

*30 mg comprimés pelliculés :*

Comprimé bleu, ovale, convexe, présentant une encoche sensible à la pression et portant le code PX 30.  
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

*40 mg comprimés pelliculés :*

Comprimé blanc, rond, divisé en quatre par une encoche sensible à la pression et portant le code PX 40. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de

- Épisode dépressif majeur
- Trouble obsessionnel compulsif
- Trouble panique, avec ou sans agoraphobie
- Trouble d'anxiété sociale / phobie sociale
- Trouble anxieux généralisé
- Trouble de stress post-traumatique

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

## Posologie

### **ÉPISODE DÉPRESSIF MAJEUR**

La dose recommandée est de 20 mg par jour. En général, les patients commencent à ressentir une amélioration après une semaine, mais celle-ci peut ne devenir manifeste qu'à partir de la deuxième semaine de traitement.

Comme avec tous les médicaments antidépresseurs, la posologie doit être réévaluée et ajustée si nécessaire dans les 3 à 4 semaines après l'instauration du traitement et ensuite à intervalles jugés cliniquement pertinents. Chez certains patients qui ont une réponse insuffisante à la dose de 20 mg, celle-ci peut être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 50 mg par jour, par paliers de 10 mg, en fonction de la réponse du patient.

Les patients souffrant de dépression doivent être traités pendant une période suffisamment longue, d'une durée de minimum 6 mois, afin de s'assurer qu'ils sont exempts de symptômes.

### **TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF (TOC)**

La dose recommandée est de 40 mg par jour. Les patients doivent commencer avec une dose de 20 mg/jour qui peut être augmentée progressivement par paliers de 10 mg jusqu'à atteindre la dose recommandée. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, une augmentation progressive de la dose allant jusqu'à maximum 60 mg/jour peut s'avérer bénéfique chez certains patients.

Les patients souffrant de TOC doivent être traités pendant une période suffisamment longue afin de s'assurer qu'ils sont exempts de symptômes. Cette période peut être de plusieurs mois, voire plus (voir rubrique 5.1)

### **TROUBLE PANIQUE**

La dose recommandée est de 40 mg par jour. Les patients doivent commencer avec une dose de 10 mg/jour qui sera augmentée progressivement par paliers de 10 mg, en fonction de la réponse du patient, jusqu'à atteindre la dose recommandée. Il est recommandé d'instaurer le traitement avec une dose faible afin de limiter le risque d'aggravation de la symptomatologie du trouble panique, un risque connu en début de traitement de ce trouble. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, une augmentation progressive de la dose allant jusqu'à maximum 60 mg/jour peut s'avérer bénéfique chez certains patients.

Les patients souffrant de trouble panique doivent être traités pendant une période suffisamment longue afin de s'assurer qu'ils sont exempts de symptômes. Cette période peut être de plusieurs mois, voire plus (voir rubrique 5.1).

### **TROUBLE D'ANXIÉTÉ SOCIALE/PHOBIE SOCIALE**

La dose recommandée est de 20 mg par jour. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, une augmentation progressive de la dose, par paliers de 10 mg, allant jusqu'à maximum 50 mg/jour peut s'avérer bénéfique chez certains patients. L'utilisation à long terme nécessite une évaluation régulière (voir rubrique 5.1).

### **TROUBLE ANXIEUX GÉNÉRALISÉ**

La dose recommandée est de 20 mg par jour. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, une augmentation progressive de la dose, par paliers de 10 mg, allant jusqu'à maximum 50 mg/jour peut s'avérer bénéfique chez certains patients. L'utilisation à long terme nécessite une évaluation régulière (voir rubrique 5.1).

### **SYNDROME DE STRESS POST-TRAUMATIQUE**

La dose recommandée est de 20 mg par jour. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, une augmentation progressive de la dose, par paliers de 10 mg, allant jusqu'à maximum 50 mg/jour peut s'avérer bénéfique chez certains patients. L'utilisation à long terme nécessite une évaluation régulière (voir rubrique 5.1).

## INFORMATIONS GÉNÉRALES

### SYMPTÔMES DE SEVRAGE OBSERVÉS À L'ARRÊT DU TRAITEMENT PAR PAROXÉTINE

Il faut éviter un arrêt brutal du traitement (voir rubriques 4.4 et 4.8). Le protocole de sevrage utilisé dans les études cliniques consistait en une diminution de la dose par paliers hebdomadaires de 10 mg. Si des symptômes intolérables apparaissent après la réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement, il peut alors être envisagé de reprendre la dose préalablement prescrite. Le médecin continuera ensuite à réduire la dose, mais selon un rythme plus progressif.

#### Populations particulières

- **Personnes âgées**

Les personnes âgées peuvent présenter des concentrations plasmatiques de paroxétine plus élevées, mais l'étendue des concentrations chevauche celle observée chez les sujets plus jeunes. Le traitement doit être instauré à la dose initiale recommandée chez l'adulte. Une augmentation de la dose pourrait être utile chez certains patients, mais la dose maximale ne doit pas dépasser 40 mg par jour.

- **Enfants et adolescents (âgés de 7 à 17 ans)**

La paroxétine ne doit pas être utilisée chez l'enfant et l'adolescent compte tenu du risque accru de comportement suicidaire et d'hostilité associé à la paroxétine dans les études cliniques contrôlées.

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 âgé de moins de 7 ans. La paroxétine ne doit pas être utilisée tant que la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette catégorie d'âge.

- **Insuffisance rénale/hépatique**

Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) ou d'insuffisance hépatique sévère peuvent présenter des concentrations plasmatiques de paroxétine plus élevées. La posologie doit dès lors se limiter aux doses recommandées les plus faibles.

#### Mode d'administration

Il est recommandé d'administrer la paroxétine une fois par jour, le matin, pendant le petit-déjeuner. Le comprimé doit être avalé plutôt que mâché.

#### 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 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 peut être instauré :

- deux semaines après l'arrêt d'un traitement par IMAO irréversible, ou
- au plus tôt 24 h après l'arrêt d'un traitement par IMAO réversible (par ex. moclobémide, linézolide, chlorure de méthylthionium (bleu de méthylène; un IMAO non-sélectif réversible, utilisé comme agent de visualisation préopératoire)).

Un intervalle minimal d'une semaine doit être respecté entre l'arrêt d'un traitement par paroxétine

et l'instauration d'un traitement par IMAO, quel qu'il soit.

- La paroxétine ne doit pas être associée à la thioridazine, car, comme les autres médicaments inhibant l'enzyme hépatique CYP450 2D6, la paroxétine peut augmenter la concentration plasmatique de la thioridazine (voir rubrique 4.5). L'administration de thioridazine seule peut provoquer un allongement de l'intervalle QTc et des arythmies ventriculaires graves associées telles que torsades de pointes et mort subite.
- La paroxétine ne doit pas être utilisée en association avec le pimozide (voir rubrique 4.5).

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

Le traitement par paroxétine doit être instauré prudemment deux semaines après l'arrêt d'un IMAO irréversible ou 24 heures après arrêt d'un IMAO réversible. Il faut augmenter progressivement la dose de la paroxétine, jusqu'à obtention d'une réponse optimale (voir rubriques 4.3 et 4.5).

##### **Population pédiatrique**

La paroxétine ne doit pas être utilisée pour traiter les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. On a constaté que des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et pensées suicidaires) et de l'hostilité (principalement sous forme d'une agressivité, d'un comportement d'opposition et d'accès de colère) survenaient plus fréquemment dans d'études cliniques chez les enfants et les adolescents traités par des antidépresseurs que chez ceux recevant le placebo. Si, sur la base d'une nécessité clinique, on décide néanmoins de traiter ces patients, il faut surveiller attentivement le patient afin de détecter l'apparition éventuelle de symptômes suicidaires.

En outre, chez les enfants et les adolescents, les données de sécurité à long terme sont insuffisantes concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

##### **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). Le risque persiste jusqu'à ce que survienne une rémission significative. Puisqu'il est possible qu'aucune amélioration ne se produise dans les premières semaines ou plus du traitement, les patients doivent être attentivement surveillés jusqu'à ce qu'une amélioration se manifeste. Selon l'expérience clinique générale, le risque de suicide peut augmenter dans les stades précoces de guérison.

D'autres affections psychiatriques pour lesquelles la paroxétine est prescrite peuvent aussi être associées à un risque accru d'événements liés au suicide. De plus, ces affections peuvent constituer des facteurs de comorbidité avec le trouble dépressif majeur. Lorsqu'on traite des patients atteints d'autres affections psychiatriques, il faut donc prendre les mêmes précautions qu'avec les patients présentant un trouble dépressif majeur.

On sait que les patients présentant des antécédents d'événements suicidaires et ceux présentant un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement présentent un risque accru de développer des pensées suicidaires ou des tentatives de suicide, et il faut donc les surveiller attentivement pendant le traitement. Une méta-analyse des essais cliniques contrôlés par placebo de médicaments antidépresseurs chez des patients adultes souffrant de troubles psychiatriques a montré un risque accru de comportement suicidaire chez les patients âgés de moins de 25 ans avec les antidépresseurs par rapport au placebo (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 s'occupant des patients) doivent être informés de la nécessité de contrôler l'apparition éventuelle de toute dégradation clinique, de comportement ou d'idées suicidaires ou de modifications inhabituelles du comportement, et de la nécessité de consulter un médecin immédiatement si ces symptômes se manifestent.

##### **Akathisie/agitation psychomotrice**

L'utilisation de la paroxétine a été associée au développement d'une akathisie, caractérisée par une nervosité intérieure et une agitation psychomotrice telle qu'une incapacité à rester tranquillement assis ou debout, généralement associé à une détresse subjective. Ce phénomène est plus susceptible de se produire au cours des toutes premières semaines de traitement. Chez les patients qui développent ces symptômes, une augmentation de la dose pourrait avoir un effet néfaste.

### **Syndrome sérotoninergique/Syndrome neuroleptique malin**

Il est possible que, dans de rares cas, suite au traitement par paroxétine, un syndrome sérotoninergique ou un syndrome neuroleptique malin se développe, notamment en cas d'association à d'autres médicaments sérotoninergiques et/ou neuroleptiques. Compte tenu du risque d'atteintes potentiellement mortelles associé à ces syndromes, le traitement par paroxétine doit être interrompu en cas d'apparition de tels effets (caractérisés par des associations de symptômes tels qu'hyperthermie, rigidité, myoclonies, instabilité autonome avec éventuelles fluctuations rapides des signes vitaux, modifications de l'état mental dont confusion, irritabilité, agitation extrême évoluant vers le délire confusionnel et le coma) et un traitement symptomatique de soutien doit être instauré. La paroxétine ne doit pas être utilisée en association avec des précurseurs de la sérotonine (tels que le L-tryptophane, l'oxitriptan) compte tenu du risque de syndrome sérotoninergique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

### **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.

### **Manie**

Comme avec tous les antidépresseurs, il faut utiliser la paroxétine avec prudence chez les patients ayant des antécédents de manie. Le traitement par paroxétine doit être interrompu chez tout patient entrant en phase maniaque.

### **Insuffisance rénale/hépatique**

Il est conseillé d'être prudent chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

### **Diabète**

Chez les patients diabétiques, un traitement par ISRS peut modifier le contrôle de la glycémie. L'adaptation des doses d'insuline et/ou de l'hypoglycémiant oral peut s'avérer nécessaire. De plus, certaines études ont montré qu'une élévation de la glycémie dans le sang pouvait survenir lorsque la paroxétine et la pravastatine sont administrées en concomitance (voir rubrique 4.5).

### **Épilepsie**

Comme pour tout autre antidépresseur, il faut utiliser la paroxétine avec prudence chez les patients atteints d'épilepsie.

### **Convulsions**

Globalement, chez les patients traités par paroxétine, l'incidence des convulsions est inférieure à 0,1%. Le traitement par ce médicament doit être interrompu chez tout patient qui présenterait des convulsions.

### **Electroconvulsivothérapie (ECT)**

L'expérience clinique est limitée concernant l'administration concomitante de paroxétine et d'une thérapie par électrochocs.

### **Glaucome**

Comme tout autre ISRS, la paroxétine peut provoquer une mydriase. Il faut l'utiliser avec prudence chez les patients ayant un glaucome à angle fermé ou des antécédents de glaucome.

## **Pathologies cardiaques**

Il y a lieu d'observer les précautions d'usage chez les patients atteints d'affections cardiaques.

## **Hyponatrémie**

De rares cas d'hyponatrémie ont été signalés, surtout chez les personnes âgées. La prudence est également de mise chez les patients à risque d'hyponatrémie suite par ex. à la prise simultanée d'autres médicaments ou à une cirrhose. L'hyponatrémie est généralement réversible à l'arrêt du traitement par paroxétine.

## **Hémorragie**

Des cas d'hémorragies cutanées anormales, tels que des ecchymoses et un purpura, ont été signalés dans le cadre de traitements à base d'ISRS. D'autres manifestations hémorragiques, par ex. hémorragie gastro-intestinale et hémorragie gynécologique, ont été signalées. Les personnes âgées pourraient présenter un plus grand risque de saignements qui ne soient pas dus aux règles..

Il est conseillé d'être prudent chez les patients prenant simultanément des ISRS et des anticoagulants oraux, des médicaments connus pour influencer la fonction plaquettaire ou d'autres médicaments pouvant accroître le risque d'hémorragies (par ex., les neuroleptiques atypiques tels que la clozapine, les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'acide acétylsalicylique, les AINS, les inhibiteurs de la COX-2), ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'affections hémorragiques ou des affections pouvant prédisposer aux hémorragies (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, un inhibiteur puissant du CYP2D6, peut entraîner une diminution des concentrations de l'endoxifène, l'un des métabolites actifs les plus importants du tamoxifène. Par conséquent, l'utilisation de la paroxétine devrait, dans la mesure du possible, être évitée pendant tout traitement par tamoxifène (voir rubrique 4.5).

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

Lorsqu'on arrête le traitement, les symptômes de sevrage sont fréquents, particulièrement en cas d'arrêt brutal (voir rubrique 4.8). Dans les études cliniques, des effets indésirables observés à l'arrêt du traitement sont apparus chez 30% des patients sous paroxétine par rapport à 20% des patients sous placebo. L'apparition de symptômes de sevrage ne veut pas dire que le médicament est addictogène ou susceptible d'induire une dépendance.

Plusieurs facteurs peuvent influencer le risque de symptômes de sevrage, notamment la durée et la dose du traitement, ainsi que la vitesse de réduction de la posologie.

Les réactions qui ont été rapportées sont des vertiges, des troubles sensoriels (incluant des paresthésies, des sensations de choc électrique et des acouphènes), des troubles du sommeil (incluant des rêves intenses), une agitation ou une anxiété, des nausées, des tremblements, une confusion, des sueurs, des céphalées, une diarrhée, des palpitations, une instabilité émotionnelle, une irritabilité et des troubles visuels. Ces symptômes sont généralement faibles à modérés, mais ils peuvent se révéler d'intensité sévère chez certains patients. Ils surviennent habituellement au cours des tout premiers jours qui suivent l'arrêt du traitement. Ils ont été toutefois très rarement signalés chez des patients ayant oublié de prendre une dose. En règle générale, ces symptômes se résolvent spontanément dans les 2 semaines, bien que, chez certains patients, ils se soient manifestés plus longuement (2-3 mois ou plus). Lorsqu'on arrête le traitement, il est donc conseillé de réduire progressivement la dose de paroxétine, sur une période de plusieurs semaines ou mois, selon les besoins du patient (voir rubrique 4.2).

## **Paroxetine Sandoz contient du sodium**

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 d'autres ISRS, l'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques peut entraîner l'apparition d'effets associés à la 5-HT (syndrome sérotoninergique: voir rubrique 4.4). La prudence est de mise et une surveillance clinique étroite est requise lorsque des médicaments sérotoninergiques (tels que L-tryptophane, triptans, tramadol, linézolide, chlorure de méthylthionium (bleu de méthylène), ISRS, lithium, péthidine, la buprénorphine et préparations à base de millepertuis – *Hypericum perforatum*) sont combinés à la paroxétine. La prudence s'impose également quand le fentanyl est utilisé à des fins d'anesthésie générale ou de traitement de douleurs chroniques. L'utilisation simultanée de paroxétine et d'IMAO est contre-indiquée compte tenu du risque de syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.3).

##### **Pimozide**

Des taux de pimozide en moyenne 2,5 fois plus élevés ont été observés dans une étude avec une dose faible unique de pimozide (2 mg) lorsqu'elle était co-administrée avec 60 mg de paroxétine. Cela pourrait s'expliquer par les propriétés inhibitrices connues de la paroxétine vis-à-vis du CYP2D6. Compte tenu de la marge thérapeutique étroite du pimozide et de sa capacité connue à allonger l'intervalle QT, l'utilisation simultanée de pimozide et de paroxétine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

##### **Enzymes de métabolisation des médicaments**

La métabolisation et la pharmacocinétique de la paroxétine peuvent être influencées par l'induction ou l'inhibition des enzymes de métabolisation des médicaments.

Il y a lieu d'envisager l'utilisation des doses recommandées les plus faibles de paroxétine en cas de co-administration avec un inhibiteur connu des enzymes de métabolisation des médicaments.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire lorsque la paroxétine est associée à des inducteurs connus des enzymes métabolisant les médicaments (par ex. carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, phénytoïne) ou avec du fosamprenavir/ritonavir. Toute adaptation du dosage de la paroxétine (soit après l'introduction soit à la suite de l'arrêt d'un inducteur enzymatique) doit s'effectuer en tenant compte de l'effet clinique (tolérance et efficacité).

##### **Inhibiteurs neuromusculaires**

Les ISRS peuvent diminuer l'activité de la cholinestérase plasmatique, entraînant une prolongation de l'inhibition neuromusculaire par le mivacurium et le suxaméthonium.

##### **Fosamprenavir/ritonavir**

La co-administration de fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg deux fois par jour avec de la paroxétine 20 mg par jour chez des volontaires sains pendant 10 jours réduisait significativement les taux plasmatiques de paroxétine d'environ 55%. Lors de la co-administration de paroxétine, les taux plasmatiques de fosamprenavir/ritonavir étaient similaires aux valeurs de référence d'autres études, indiquant que la paroxétine n'avait eu aucun effet significatif sur la métabolisation de fosamprenavir/ritonavir. Il n'y a pas de données disponibles concernant les effets d'une co-administration à long terme de paroxétine et de fosamprenavir/ritonavir au-delà de 10 jours.

##### **Procyclidine**

L'administration journalière de paroxétine accroît significativement les concentrations plasmatiques de procyclidine. En cas d'apparition d'effets anticholinergiques, la dose de procyclidine doit être réduite.

##### **Antiépileptiques**

Carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium. L'administration simultanée ne semble pas provoquer d'effet sur les profils pharmacocinétique/pharmacodynamique chez les patients épileptiques.

#### **Activité inhibitrice de CYP2D6 de la paroxétine**

Comme d'autres antidépresseurs, y compris d'autres ISRS, la paroxétine inhibe l'enzyme hépatique du cytochrome P450, le CYP2D6. L'inhibition du CYP2D6 peut donner lieu à une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments administrés simultanément et métabolisés par cette enzyme. Ces substances incluent certains antidépresseurs tricycliques (par ex., la clomipramine, la nortriptyline et la désipramine), les neuroleptiques phénothiazines (par ex. la perfénazine et la thioridazine, voir rubrique 4.3), la rispéridone, l'atomoxétine, certains antiarythmiques de type 1c (par ex., la propafénone et le 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 de l'index thérapeutique étroit du métoprolol dans cette indication.

Des interactions pharmacocinétiques ont été rapportées dans la littérature entre des inhibiteurs du CYP2D6 et le tamoxifène, mettant en évidence une réduction de 65 à 75% des taux plasmatiques d'une ou de plusieurs formes actives du tamoxifène, notamment de l'endoxifène. Une efficacité réduite du tamoxifène a été signalée dans plusieurs études lors de l'utilisation concomitante de certains antidépresseurs de type ISRS. Comme il est impossible d'exclure une diminution de l'effet du tamoxifène, il convient d'éviter, dans la mesure du possible, la prise d'inhibiteurs puissants du CYP2D6 (y compris la paroxétine) (voir rubrique 4.4).

#### **Alcool**

Comme avec d'autres médicaments psychotropes, il y a lieu de conseiller aux patients d'éviter la consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement par paroxétine.

#### **Anticoagulants oraux**

La survenue d'une interaction pharmacodynamique entre la paroxétine et les anticoagulants oraux est possible. L'utilisation simultanée de paroxétine et d'anticoagulants oraux peut augmenter l'effet anticoagulant et le risque hémorragique. Il faut donc utiliser la paroxétine avec prudence chez les patients traités par anticoagulants oraux (voir rubrique 4.4).

#### **AINS et acide acétylsalicylique et autres agents antiplaquettaires**

La survenue d'une interaction pharmacodynamique entre la paroxétine et les AINS/l'acide acétylsalicylique est possible. L'utilisation concomitante de paroxétine et d'AINS/d'acide acétylsalicylique peut donner lieu à un risque hémorragique accru (voir rubrique 4.4).

Il est conseillé d'être prudent chez les patients prenant simultanément des ISRS et des anticoagulants oraux, des médicaments connus pour influencer la fonction plaquettaire ou augmenter le risque d'hémorragie (par ex. les neuroleptiques atypiques tels que la clozapine, les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'acide acétylsalicylique, les AINS, les inhibiteurs de la COX-2), ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'affections hémorragiques ou des affections pouvant prédisposer aux hémorragies.

#### **Pravastatine**

Une interaction médicamenteuse a été observée entre la paroxétine et la pravastatine dans certaines études qui ont démontré que l'administration concomitante de paroxétine et de pravastatine était susceptible d'entraîner une élévation de la glycémie dans le sang. Chez les patients atteints de diabète sucré, qui se voient administrer de la paroxétine et de la pravastatine en concomitance, un ajustement des doses d'insuline et/ou de l'hypoglycémiant oral pourra s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.4).

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

#### **Grossesse**

Certaines études épidémiologiques suggèrent qu'il existe un risque accru de malformations

congénitales, en particulier au niveau cardiovasculaire (par ex. communications interventriculaires et interauriculaires), associé à l'utilisation de paroxétine au cours du premier trimestre. Le mécanisme sous-jacent est inconnu. Les données suggèrent que le risque d'avoir un enfant atteint d'une anomalie cardiovasculaire suite à une exposition maternelle à la paroxétine est inférieur à 2/100, par rapport au taux prévisible observé au sein de la population générale pour ces anomalies (environ 1/100).

L'utilisation de la paroxétine pendant la grossesse doit être réservée aux cas de nécessité absolue. Le médecin prescripteur devra envisager l'option de traitements alternatifs chez les femmes enceintes ou qui planifient une grossesse.

L'arrêt brutal du traitement en cours de grossesse doit être évité (voir rubrique 4.2).

En cas d'utilisation maternelle de paroxétine en fin de grossesse, particulièrement au cours du troisième trimestre, les nouveau-nés doivent faire l'objet d'une observation étroite.

Chez les nouveau-nés dont la mère a utilisé la paroxétine pendant le dernier stade de la grossesse, les symptômes suivants peuvent survenir: détresse respiratoire, cyanose, apnées, convulsions, température instable, difficultés d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, nervosité, irritabilité, léthargie, pleurs continus, somnolence et difficultés d'endormissement. Ces symptômes peuvent être dus à des effets sérotoninergiques ou à des symptômes de sevrage. Dans la majorité des cas, les complications se manifestent immédiatement ou peu après l'accouchement (<24 heures).

Les données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, peut entraîner un risque accru d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (PPHN). Le risque observé était de l'ordre de 5 cas pour 1 000 grossesses. Dans la population générale, on observe 1 à 2 cas de PPHN pour 1 000 grossesses.

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 embryon/foetal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

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 est excrétée 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. Dans la mesure où aucun effet n'est anticipé, l'allaitement peut être envisagé.

### **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.

On n'a pas jusqu'à présent observé d'impact sur la fertilité humaine.

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

La paroxétine n'a aucun effet ou n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

L'expérience clinique indique que le traitement par paroxétine n'est pas associé à une 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'amplifie pas l'altération des fonctions mentales et motrices engendrée par l'alcool, l'utilisation simultanée de paroxétine et d'alcool est déconseillée.

#### **4.8 Effets indésirables**

Certains des effets indésirables mentionnés ci-dessous peuvent devenir moins intenses et moins fréquents en cours de traitement et ne conduisent habituellement pas à l'arrêt du traitement. Les effets indésirables sont énumérés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), 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: saignement anormal, surtout au niveau de la peau et des muqueuses (y compris ecchymoses et saignements gynécologiques), leucopénie

Très rare: thrombocytopénie

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

Très rare: réactions allergiques graves et potentiellement mortelles (y compris réactions anaphylactoïdes et angioedème)

##### **Affections endocriniennes**

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

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

Fréquent: élévations des taux de cholestérol, perte d'appétit

Peu fréquent: une altération de la maîtrise de la glycémie a été observée chez les patients diabétiques (voir rubrique 4.4)

Rare: hyponatrémie

Des cas d'hyponatrémie, parfois due au syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), ont été signalés, principalement chez des patients âgés.

##### **Affections psychiatriques**

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

Peu fréquent: confusion, hallucinations

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

Fréquence indéterminée: idées suicidaires, comportement suicidaire, agression, bruxisme

Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant un traitement par 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 pourraient également être dus à la maladie sous-jacente.

##### **Affections du système nerveux**

Fréquent: vertiges, tremblements, céphalées, altération de la concentration

Peu fréquent: troubles extrapyramidaux

Rare: akathisie (voir rubrique 4.4), convulsions, syndrome des jambes sans repos (SJSR)

Très rare: syndrome sérotoninergique (les symptômes peuvent comprendre agitation, confusion, diaphorèse, hallucinations, hyperreflexie, myoclonies, frissons, tachycardie et tremblement)

Chez les patients parfois atteints d'affections motrices sous-jacentes ou ayant utilisé des médicaments neuroleptiques, on mentionne des cas de troubles extrapyramidaux incluant une dystonie orofaciale.

##### **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: acouphène

#### **Affections cardiaques**

Peu fréquent: tachycardie sinusale  
Rare: bradycardie

#### **Affections vasculaires**

Peu fréquent: élévations ou chutes transitoires de la tension artérielle, hypotension orthostatique  
Des cas d'élévation ou de chute transitoire de la tension artérielle ont été signalés en cours de traitement par paroxétine, habituellement chez des patients souffrant d'hypertension préexistante ou d'anxiété.

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

Fréquent: bâillements

#### **Affections gastro-intestinales**

Très fréquent: nausée  
Fréquent: constipation, diarrhée, vomissements, sécheresse buccale  
Très rare: hémorragie gastro-intestinale  
Fréquence indéterminée : colite microscopique

#### **Affections hépatobiliaires**

Rare: élévation des enzymes hépatiques  
Très rare: problèmes hépatiques (tels qu'hépatite parfois associée à un ictère et/ou une insuffisance hépatique)  
Des cas d'élévation des enzymes hépatiques ont été rapportés. De très rares cas de problèmes hépatiques (tels qu'hépatite parfois associée à un ictère et/ou une insuffisance hépatique) ont également été signalés depuis la mise sur le marché. En cas d'élévation prolongée des tests de fonction hépatique, il y a lieu d'envisager l'arrêt du traitement par paroxétine.

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

Fréquent: sudation  
Peu fréquent: éruptions cutanées, prurit  
Très rare: réactions cutanées indésirables sévères (y compris érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell), urticaire, réactions de photosensibilité

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

Peu fréquent: rétention urinaire, incontinence urinaire

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

Très fréquent: dysfonctionnement sexuel  
Rare: hyperprolactinémie/galactorrhée, troubles menstruels (y compris ménorragie, métrorragie, aménorrhée, retard des règles et cycles menstruels irréguliers)  
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**

Rare: arthralgies, myalgies

Les études épidémiologiques, principalement menées chez des patients de 50 ans et plus, révèlent un risque accru de fractures osseuses chez les patients qui reçoivent des ISRS et des ATC. On ignore le mécanisme en jeu.

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

Fréquent: asthénie, prise de poids

Très rare: œdème périphérique

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

Fréquent: étourdissement, troubles sensoriels, troubles du sommeil, anxiété, céphalées.

Peu fréquent: agitation, nausées, tremblement, confusion, sudation, labilité émotionnelle, troubles visuels, palpitations, diarrhée, irritabilité.

Les symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement sont fréquents (surtout si l'arrêt est brusque). Les réactions suivantes ont été rapportées: étourdissement, troubles sensoriels (notamment paresthésie, sensations évoquant une décharge électrique et acouphènes), troubles du sommeil (y compris rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées, tremblements, confusion, transpiration, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels.

Ces symptômes sont généralement faibles à modérés et se résorbent spontanément. Toutefois, ces symptômes peuvent être graves et/ou prolongés chez certains patients. Lorsque le traitement par paroxétine n'est plus nécessaire, il faut donc réduire progressivement la dose (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### **Effets indésirables observés lors d'études cliniques réalisées chez des enfants**

Les événements indésirables suivants ont été observés:

Augmentation des comportements de type suicidaires (y compris tentatives de suicide et pensées suicidaires), des comportements d'automutilation et de l'hostilité. Cette augmentation des pensées suicidaires et des tentatives de suicide a été principalement observée dans le cadre d'essais cliniques menés sur des adolescents souffrant de trouble dépressif majeur. Les problèmes d'hostilité accrue sont apparus en particulier chez des enfants atteints de trouble obsessionnel compulsif, principalement chez les jeunes enfants de moins de 12 ans.

Autres événements indésirables observés: perte d'appétit, tremblements, transpiration, hyperkinésie, agitation, labilité émotionnelle (y compris pleurs et fluctuations de l'humeur), événements indésirables de type saignements, principalement de la peau et des muqueuses.

Événements observés après l'arrêt/la réduction progressive des doses de paroxétine: labilité émotionnelle (y compris pleurs, fluctuations de l'humeur, automutilation, pensées suicidaires et tentatives de suicide), nervosité, étourdissement, nausées et douleur abdominale (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Voir rubrique 5.1 pour en savoir plus sur les essais cliniques menés sur la population pédiatrique.

### 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, [www.afmps.be](http://www.afmps.be), Division Vigilance : Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## **4.9 Surdosage**

### ***Symptômes et signes***

Les informations concernant le surdosage de paroxétine indiquent une marge de sécurité importante. L'expérience des surdosages de paroxétine indique qu'en plus des effets indésirables mentionnés dans

la rubrique 4.8, les effets suivants ont également été signalés: fièvre et contractions musculaires involontaires. Les patients se sont généralement rétablis sans séquelle grave même en cas de prise isolée de doses allant jusqu'à 2 000 mg. Des événements tels que coma ou modifications de l'ECG ont été signalés de manière occasionnelle avec très rarement une issue fatale, mais habituellement dans les cas où la paroxétine avait été prise en association avec d'autres médicaments psychotropes, avec ou sans alcool.

### **Traitement**

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

Le traitement comprendra les mesures générales utilisées dans la prise en charge du surdosage avec n'importe quel antidépresseur. L'administration de 20 à 30 g de charbon activé peut être envisagée, si possible dans les heures qui suivent le surdosage, afin de réduire l'absorption de paroxétine. Une prise en charge de soutien avec contrôles fréquents des signes vitaux et une observation attentive sont indiquées. La prise en charge du patient dépendra des symptômes cliniques.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: antidépresseurs – inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine  
Code ATC: N06A B05

#### **Mécanisme d'action**

La paroxétine est un inhibiteur puissant et sélectif de la capture de la 5-hydroxytryptamine (5-HT, sérotonine). Lors du traitement des TOC, du trouble d'anxiété sociale/phobie sociale, du trouble d'anxiété généralisée, du trouble de stress post-traumatique et du trouble panique, on pense que son activité antidépressive et son efficacité sont liées à l'inhibition spécifique de la capture de la 5HT au niveau des neurones cérébraux.

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

La paroxétine a une affinité faible aux récepteurs cholinergiques muscariniques et des études menées chez l'animal ont indiqué qu'elle n'avait que de faibles propriétés anticholinergiques.

En relation avec cette action sélective, des études *in vitro* ont montré que, contrairement aux antidépresseurs tricycliques, la paroxétine a peu d'affinité pour les récepteurs alpha 1, alpha 2, et bêta adrénergiques, dopaminergiques (D2), 5-HT1 apparentés, 5-HT2 et histaminergiques (H1).

Cette absence d'interaction avec les récepteurs post-synaptiques *in vitro* est corroborée par des études *in vivo* qui démontrent une absence de propriétés de dépression du SNC et de propriétés hypotensives.

#### **Effets pharmacodynamiques**

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

Comme d'autres inhibiteurs sélectifs de la capture de la 5-HT, la paroxétine, administrée à des animaux qui avaient précédemment reçu des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO) ou du tryptophane, provoque des symptômes de stimulation excessive des récepteurs 5-HT.

Des études comportementales et EEG indiquent que la paroxétine est faiblement stimulante à des doses généralement supérieures à celles qui sont nécessaires pour inhiber la capture de la 5-HT.

Ces propriétés de stimulation ne sont pas de nature « comparable à l'amphétamine ».

Des études menées chez l'animal indiquent que la paroxétine est bien tolérée par le système cardiovasculaire. La paroxétine n'induit pas de modification significative de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque ni de l'ECG après administration à des sujets sains.

Des études indiquent que, contrairement aux antidépresseurs qui inhibent la capture de noradrénaline, la paroxétine a une propension nettement plus faible à inhiber les effets antihypertenseurs de la guanéthidine.

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

antidépresseurs classiques.

Il existe également certaines données qui suggèrent que la paroxétine pourrait avoir un intérêt thérapeutique chez les patients qui n'ont pas répondu aux antidépresseurs classiques.

La prise matinale de la paroxétine n'engendre pas d'effet délétère sur la qualité du sommeil ni sur sa durée. Par ailleurs, le sommeil des patients est susceptible d'être amélioré au fur et à mesure de la réponse au traitement par paroxétine.

### **Analyse du comportement suicidaire chez l'adulte**

Une analyse spécifique à la paroxétine des données issues des essais contrôlés par placebo chez les adultes souffrant de troubles psychiatriques indique une fréquence plus élevée de comportements suicidaires chez les jeunes adultes (âgés de 18-24 ans) sous paroxétine par rapport au groupe placebo (2,19% vs 0,92%). Dans les catégories d'âge plus élevées, cette augmentation n'a pas été observée. Chez les adultes atteints de trouble dépressif majeur (tous âges confondus), il y avait une fréquence accrue de comportement suicidaire chez les patients sous paroxétine par rapport au groupe placebo (0,32% vs 0,05%); tous les événements étaient des tentatives de suicide. Toutefois, la majorité de ces tentatives (8 sur 11) dans le groupe paroxétine concernait de jeunes adultes (voir aussi rubrique 4.4).

### **Relation dose/effet**

Dans les études à dose fixe, la courbe dose effet est plate, suggérant qu'il n'y a pas d'avantage en terme d'efficacité à utiliser des doses plus élevées que les doses recommandées. Néanmoins, certaines données cliniques suggèrent que des augmentations de doses pourraient être bénéfiques chez certains patients.

### **Efficacité à long terme**

L'efficacité à long terme de la paroxétine dans la dépression a été démontrée dans une étude d'entretien de 52 semaines visant à prévenir les rechutes: 12% des patients sous paroxétine (20-40 mg par jour) ont présenté une rechute, contre 28% des patients sous placebo.

L'efficacité à long terme de la paroxétine dans le traitement du trouble obsessionnel compulsif a été étudiée dans trois études d'entretien de 24 semaines visant à prévenir les 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 dans une étude d'entretien de 24 semaines visant à prévenir les rechutes: 5% des patients sous paroxétine (10-40 mg par jour) ont présenté une rechute, contre 30% des patients sous placebo. Ce résultat est corroboré par une étude d'entretien de 36 semaines.

En cas de traitement du trouble d'anxiété sociale, du trouble d'anxiété généralisée et du trouble de stress post-traumatique, l'efficacité à long terme de la paroxétine n'est pas suffisamment démontrée.

### **Évènements indésirables observés lors des essais cliniques pédiatriques**

Lors d'essais cliniques à court terme (jusqu'à 10 à 12 semaines) menés sur les enfants et les adolescents, les évènements indésirables suivants ont été observés chez les patients traités par paroxétine à une fréquence d'au moins 2% des patients et à un taux d'incidence au moins deux fois supérieur à celui observé sous placebo: augmentation des comportements de type suicidaires (y compris tentatives de suicide et pensées suicidaires), des comportements d'automutilation et de l'hostilité. Cette augmentation des pensées suicidaires et des tentatives de suicide a été principalement observée dans le cadre d'essais cliniques menés sur des adolescents souffrant de trouble dépressif majeur. Les problèmes d'hostilité accrue sont apparus en particulier chez des enfants atteints de trouble obsessionnel compulsif, principalement chez les jeunes enfants de moins de 12 ans.

Autres évènements observés plus fréquemment dans le groupe paroxétine par rapport au groupe placebo: perte d'appétit, tremblement, transpiration, hyperkinésie, agitation, labilité émotionnelle (y compris pleurs et fluctuations de l'humeur).

Dans le cadre d'études utilisant un schéma de réduction progressive des doses, les symptômes suivants ont été signalés pendant la phase de réduction ou à l'arrêt du traitement par paroxétine, à une fréquence d'au moins 2% des patients et à un taux d'incidence au moins deux fois supérieur à celui observé sous placebo: labilité émotionnelle (y compris pleurs, fluctuations de l'humeur, automutilation, pensées suicidaires et tentatives de suicide), nervosité, étourdissement, nausées et douleur abdominale (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Dans le cadre de cinq études en parallèle portant sur une durée de huit semaines à huit mois de traitement, les événements indésirables de type saignements, principalement de la peau et des muqueuses, ont été observés dans le groupe paroxétine à une fréquence de 1,74%, contre 0,74% dans le groupe placebo.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption**

La paroxétine est bien absorbée après administration orale et elle subit une métabolisation de premier passage hépatique. En raison de la métabolisation de premier passage hépatique, la quantité de paroxétine disponible au niveau de la circulation systémique est inférieure à celle absorbée au niveau gastro-intestinal. Une saturation partielle de l'effet de premier passage et une diminution de la clairance plasmatique surviennent lors de l'augmentation de la charge corporelle provoquée par la prise de doses uniques plus élevées ou de doses multiples. Il en résulte une augmentation disproportionnée des concentrations plasmatiques, entraînant des paramètres pharmacocinétiques non constants et, par conséquent, une cinétique non linéaire du produit. Cette non-linéarité est généralement faible et limitée aux sujets qui ont des concentrations plasmatiques faibles en cas d'administration de faibles doses.

Les concentrations systémiques d'équilibre sont atteintes dans les 7 à 14 jours qui suivent l'instauration du traitement avec des préparations à libération immédiate ou contrôlée et la pharmacocinétique ne semble pas changer au cours de traitements à long terme.

### **Distribution**

La paroxétine est largement distribuée dans les tissus et les résultats de pharmacocinétique montrent que seulement 1% de la paroxétine se retrouve dans l'organisme au niveau plasmatique.

Aux concentrations thérapeutiques, environ 95% de la paroxétine présente est liée aux protéines. Aucune corrélation n'a été retrouvée entre la concentration plasmatique de paroxétine et l'effet clinique (effets indésirables et efficacité).

### **Biotransformation**

Les principaux métabolites de la paroxétine sont des produits polaires et conjugués d'oxydation et de méthylation qui sont rapidement éliminés. Compte tenu de leur absence relative d'activité pharmacologique, il est très peu vraisemblable qu'ils contribuent aux effets thérapeutiques de la paroxétine.

La métabolisation ne compromet pas l'effet sélectif de la paroxétine sur la capture neuronale de 5-HT.

### **Élimination**

L'excrétion urinaire sous forme de paroxétine inchangée représente habituellement 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 selles, probablement par la bile, dont la forme inchangée de paroxétine représente moins d'1% de la dose. La paroxétine est donc éliminée presque complètement par métabolisation. L'excrétion des métabolites est biphasique, résultant dans un premier temps de la métabolisation de premier passage puis étant contrôlée par l'élimination systémique de paroxétine.

La demi-vie d'élimination varie, mais est habituellement d'environ 1 journée.

## Populations particulières de patients

### *Personnes âgées et insuffisance rénale/hépatique*

Des concentrations plasmatiques de paroxétine plus élevées apparaissent chez les sujets âgés ainsi que chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique.

Toutefois, l'étendue de concentrations plasmatiques chevauche celle de sujets adultes sains.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicologie ont été menées chez le singe rhésus et le rat albinos; dans les deux espèces, la voie métabolique est similaire à celle décrite chez l'homme. Conformément aux attentes avec les amines lipophiles, y compris les antidépresseurs tricycliques, une phospholipidose a été décelée 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: des études menées chez la souris et le rat pendant deux ans n'ont pas mis en évidence d'effet tumorigène de la paroxétine.

Génotoxicité: aucune génotoxicité n'a été observée dans une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*.

Les études de toxicité sur la reproduction menées chez les rats ont montré que la paroxétine affecte la fertilité des mâles et des femelles en réduisant l'index de fertilité et le taux de grossesses. Chez le rat, une augmentation de la mortalité des petits et des retards d'ossification ont été observés. Ces derniers effets étaient vraisemblablement liés à une toxicité maternelle et ne sont pas considérés comme un effet direct sur le fœtus/nouveau-né.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### *Noyau du comprimé*

Mannitol

Cellulose microcristalline

Copovidone K28

Glycolate d'amidon sodique (type A)

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

#### *Enrobage du comprimé*

Hypromellose 5 cP

Talc

Dioxyde de titane (E 171)

#### *En plus pour les comprimés pelliculés de 30 mg:*

Oxyde de fer rouge (E 171)

Laque d'aluminium carmin indigo (E 132)

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

Plaquettes en Al/PVC :

30 mg: 3 ans

20 mg, 40 mg: 5 ans

Bouteille en PEHD :  
20 mg, 30 mg, 40 mg: 3 ans

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

*Plaquette (Al/PVC):*

30 mg: à conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

20 mg, 40 mg: ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Bouteille en PEHD :

20 mg, 30 mg, 40 mg: à conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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

Les comprimés pelliculés sont conditionnés en plaquettes en PVC/ALU, emballées dans une boîte en carton ou en bouteille en PEHD avec bouchon à vis en LDPE.

Présentations:

20 mg: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 50 x 1, 56 (seulement en plaquettes), 60, 98 (seulement en plaquettes), 100, 200 et 250 comprimés pelliculés.

30 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 (seulement en plaquettes), 60, 98 (seulement en plaquettes), 100 et 250 comprimés pelliculés.

40 mg: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 50 x 1, 56 (seulement en plaquettes), 60, 98 (seulement en plaquettes), 100, 200 et 250 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

### **8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Paroxetine Sandoz 20 mg comprimés pelliculés, flacon en polyéthylène: BE232276

Paroxetine Sandoz 20 mg comprimés pelliculés, plaquette (Al/PVC): BE232267

Paroxetine Sandoz 30 mg comprimés pelliculés, flacon en polyéthylène: BE315813

Paroxetine Sandoz 30 mg comprimés pelliculés, plaquette (Al/PVC): BE315822

Paroxetine Sandoz 40 mg comprimés pelliculés, flacon en polyéthylène: BE232294

Paroxetine Sandoz 40 mg comprimés pelliculés, plaquette (Al/PVC): BE232285

### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de la première autorisation:

20 mg – 40 mg: 04/02/2002

30 mg: 31/08/2008

Date de renouvellement de l'autorisation: 30/07/2011

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

02/2024

Approbation : 02/2024