

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Paroxétine EG 20 mg comprimés pelliculés

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé contient 3,81 mg de lactose monohydraté.

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

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés ronds de couleur jaune portant l'inscription "POT 20" sur un côté et avec une ligne de rupture sur les deux côtés.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4 DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de:

- Episodes de dépression majeure
- Trouble obsessionnel compulsif
- Trouble panique, avec et sans agoraphobie
- Trouble d'anxiété sociale / phobie sociale
- Trouble anxieux généralisé
- Trouble de stress post-traumatique

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Episode de dépression majeure

La posologie recommandée est de 20 mg par jour. Généralement, on commence à observer une amélioration après une semaine de traitement, mais cette amélioration peut également n'apparaître qu'à partir de la seconde semaine.

Comme avec tous les antidépresseurs, il faut réévaluer la posologie et si nécessaire, l'adapter 3 à 4 semaines après le début de la thérapie, puis lorsqu'on l'estime cliniquement nécessaire. Chez certains patients présentant une réponse insuffisante à une posologie de 20 mg, on peut augmenter

progressivement la dose par paliers de 10 mg, jusqu'à l'obtention d'une dose maximale de 50 mg par jour et en fonction de la réponse du patient.

Il faut traiter les patients dépressifs pendant une période suffisamment longue de minimum 6 mois, afin de s'assurer qu'ils sont asymptomatiques.

Trouble obsessionnel compulsif

La posologie recommandée est de 40 mg par jour. Il faut instaurer le traitement au moyen d'une dose de 20 mg/jour, puis on peut augmenter progressivement la posologie par paliers de 10 mg, jusqu'à l'obtention de la posologie recommandée. Après quelques semaines de traitement à la posologie recommandée, si la réponse s'avère insuffisante, certains patients peuvent tirer profit d'une augmentation progressive de la posologie, jusqu'à une dose maximale de 60 mg/jour. Il faut traiter les patients atteints d'un TOC pendant une période suffisamment longue, afin de s'assurer qu'ils sont asymptomatiques. Cette période peut durer plusieurs mois ou même plus (voir rubrique 5.1).

Trouble panique

La posologie recommandée est de 40 mg par jour. Il faut instaurer le traitement au moyen d'une dose de 10 mg/jour, puis on peut augmenter progressivement la posologie par paliers de 10 mg, en fonction de la réponse du patient et jusqu'à l'obtention de la posologie recommandée. Il est conseillé d'utiliser une dose initiale faible, afin de minimiser l'aggravation éventuelle des symptômes de panique, généralement reconnue comme pouvant survenir au cours de la phase précoce du traitement. Après quelques semaines de traitement à la posologie recommandée, si la réponse s'avère insuffisante, certains patients peuvent tirer profit d'une augmentation progressive de la posologie, jusqu'à une dose maximale de 60 mg/jour.

Il faut traiter les patients atteints d'un trouble panique pendant une période suffisamment longue, afin de s'assurer qu'ils sont asymptomatiques. Cette période peut durer plusieurs mois ou même plus (voir rubrique 5.1).

Trouble d'anxiété sociale / phobie sociale

La posologie recommandée est de 20 mg par jour. Après quelques semaines de traitement à la posologie recommandée, si la réponse s'avère insuffisante, certains patients peuvent tirer profit d'une augmentation progressive de la posologie par paliers de 10 mg, jusqu'à une dose maximale de 50 mg/jour. Il faut évaluer régulièrement la nécessité d'une utilisation à long terme (voir rubrique 5.1).

Trouble anxieux généralisé

La posologie recommandée est de 20 mg par jour. Après quelques semaines de traitement à la posologie recommandée, si la réponse s'avère insuffisante, certains patients peuvent tirer profit d'une augmentation progressive de la posologie par paliers de 10 mg, jusqu'à une dose maximale de 50 mg/jour. Il faut évaluer régulièrement la nécessité d'une utilisation à long terme (voir rubrique 5.1).

Trouble de stress post-traumatique

La posologie recommandée est de 20 mg par jour. Après quelques semaines de traitement à la posologie recommandée, si la réponse s'avère insuffisante, certains patients peuvent tirer profit d'une augmentation progressive de la posologie par paliers de 10 mg, jusqu'à une dose maximale de 50 mg/jour. Il faut évaluer régulièrement la nécessité d'une utilisation à long terme (voir rubrique 5.1).

Information générale

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 schéma d'arrêt utilisé dans les études cliniques consistait à réduire le dosage quotidien de 10 mg chaque semaine. Si des symptômes intolérables surviennent suite à une réduction de la posologie ou à un arrêt du traitement, on peut envisager d'administrer à nouveau la dose précédemment prescrite. Ensuite, le médecin peut poursuivre la réduction de la dose, mais d'une manière plus progressive.

Populations particulières

Enfants et adolescents (7 à 17 ans)

La paroxétine ne doit pas être utilisée pour traiter les enfants et les adolescents, car des études cliniques ont révélé que la paroxétine est associée à un risque accru de comportement suicidaire et d'hostilité. De plus, au cours de ces études, l'efficacité n'a pas été établie de manière adéquate (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Enfants de moins de 7 ans

L'utilisation de paroxétine n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 7 ans. Dans ce groupe d'âge, la paroxétine ne doit pas être utilisée tant que la sécurité et l'efficacité ne sont pas établies.

Patients âgés

Chez les sujets plus âgés, on observe une augmentation des concentrations plasmatiques de paroxétine, mais la gamme des concentrations chevauche celle observée chez les sujets plus jeunes. Il faut débiter le traitement au moyen de la dose initiale recommandée chez l'adulte. Chez certains patients, une augmentation de la posologie peut s'avérer nécessaire, mais la dose maximale ne peut pas dépasser 40 mg par jour.

Insuffisance rénale / hépatique

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) ou une insuffisance hépatique, les concentrations plasmatiques de paroxétine augmentent. Ces patients doivent recevoir un dosage limité à la dose efficace minimale.

Mode d'administration

Il est conseillé d'administrer la paroxétine une fois par jour, le matin, pendant le repas. Il faut avaler le comprimé plutôt que de le mâcher.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la paroxétine 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 non sélectif réversible) peut être administré en association à la paroxétine, à condition d'être en mesure d'assurer une surveillance étroite des symptômes d'un syndrome sérotoninergique et un suivi de la tension 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 méthylthioninium (bleu de méthylène; un agent de visualisation

préopérateur, qui est un IMAO non sélectif réversible)).

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 ou du pimozide (voir la rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il faut instaurer prudemment le traitement par paroxétine deux semaines après l'arrêt du traitement par un IMAO irréversible, ou 24 heures après la fin du traitement par un IMAO réversible. Il faut augmenter progressivement la posologie de la paroxétine, jusqu'à l'obtention de la 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. Lors d'études cliniques réalisées chez des enfants et des adolescents traités par des antidépresseurs, on a constaté que des comportements suicidaires (tentative de suicide et pensées suicidaires) et une hostilité (principalement: agressivité, comportement d'opposition et accès de colère) survenaient plus fréquemment que chez ceux recevant le placebo. Si malgré tout, sur base d'une nécessité clinique, on décide néanmoins de traiter ces patients, il faut contrôler attentivement le patient et surveiller la survenue éventuelle de symptômes suicidaires. De plus, chez l'enfant et l'adolescent, 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). 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 d'affections 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 / agitation psychomotrice

L'utilisation de paroxétine a été associée au développement d'une acathisie, une affection se caractérisant par une agitation interne et une agitation psychomotrice telle qu'une incapacité à rester immobile, en position assise ou debout, associées à des troubles subjectifs. Ces symptômes apparaissent plutôt au cours des premières semaines du traitement. Chez les patients développant ces symptômes, une augmentation de la posologie peut s'avérer néfaste.

Syndrome Sérotoninergique / Syndrome Neuroleptique Malin

Rarement, suite au traitement par paroxétine, un syndrome sérotoninergique ou un syndrome neuroleptique malin peut se développer, notamment en cas d'association à d'autres médicaments sérotoninergiques et/ou neuroleptiques. Ces syndromes pouvant donner lieu à des situations potentiellement fatales, il faut arrêter le traitement par paroxétine s'ils se développent (ces syndromes se caractérisent par un ensemble de symptômes tels que: hyperthermie, rigidité, myoclonies, instabilité autonome avec éventuelles fluctuations rapides des fonctions vitales, modifications de l'état mental incluant confusion, irritabilité, agitation extrême donnant lieu à un délire et coma). Dans ce cas, il faut instaurer un traitement symptomatique de soutien. Vu le risque de syndrome sérotoninergique, la paroxétine ne doit pas être associée à des précurseurs de la sérotonine (tels que le L-tryptophane ou l'oxitriptan) (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Manie

Comme avec tous les antidépresseurs, il faut utiliser la paroxétine avec prudence chez les patients ayant des antécédents de manie. Il faut arrêter l'utilisation de paroxétine chez tout patient entrant en phase maniaque.

Insuffisance rénale/hépatique

La prudence est de rigueur chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique (voir la rubrique 4.2).

Diabète

Chez les patients diabétiques, le traitement par des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) peut influencer le contrôle glycémique. Une adaptation de la posologie de l'insuline et/ou des hypoglycémisants oraux peut s'avérer nécessaire. 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

Comme avec les autres antidépresseurs, il faut utiliser la paroxétine avec prudence chez les patients atteints d'épilepsie.

Crises

Globalement, chez les patients traités par paroxétine, l'incidence des crises est inférieure à 0,1 %. Il faut arrêter l'utilisation du médicament chez tout patient développant des crises.

Thérapie par électrochocs

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

Glaucome

Comme les autres ISRS, la paroxétine peut provoquer une mydriase. Il faut donc l'utiliser avec

prudence chez les patients ayant un glaucome à angle fermé ou des antécédents de glaucome.

Affections cardiaques

Chez les patients atteints d'affections cardiaques, il faut prendre les mesures de précaution habituelles.

Allongement de l'intervalle QT

Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés après la mise sur le marché.

La paroxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des antécédents (familiaux) d'allongement de l'intervalle QT, lors d'une utilisation concomitante d'antiarythmiques ou d'autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT, en cas de maladie cardiaque préexistante pertinente telle qu'une insuffisance cardiaque, une cardiopathie ischémique, un bloc cardiaque ou des arythmies ventriculaires, une bradycardie, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie (voir rubriques 4.3, 4.5).

Hyponatrémie

Rarement, on a rapporté la survenue d'une hyponatrémie, principalement chez les patients âgés. La prudence est également de rigueur chez les patients présentant un risque d'hyponatrémie, par exemple suite à l'utilisation concomitante d'autres médicaments ou en cas de cirrhose. Généralement, l'hyponatrémie est réversible à l'arrêt du traitement par paroxétine.

Hémorragie

Suite à l'utilisation d'ISRS, on a rapporté des anomalies de nature hémorragique au niveau cutané, telles que des ecchymoses et un purpura. On a également rapporté d'autres manifestations hémorragiques, telles qu'une hémorragie gastro-intestinale et gynécologique. Les patients âgés peuvent présenter un risque accru d'événements hémorragiques non liés à des menstruations.

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

Il est conseillé d'être prudent chez les patients utilisant 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 anti-inflammatoires non stéroïdiens (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).

Interaction avec le tamoxifène

La paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, peut entraîner une diminution des concentrations d'endoxifène, l'un des principaux métabolites actifs du tamoxifène. C'est pourquoi la paroxétine sera, si possible, évitée au cours d'un traitement par le 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 la rubrique 4.8). Au cours d'études cliniques, les effets indésirables observés à l'arrêt du traitement survenaient chez 30 % des patients traités par paroxétine, tandis qu'ils survenaient chez 20 % des patients recevant le placebo. Ces symptômes de sevrage ne sont pas imputables à l'addiction ou à la dépendance au médicament.

Le risque de symptômes de sevrage peut dépendre de différents facteurs tels que la durée et la posologie du traitement, et la vitesse de réduction de la dose. On a rapporté 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 légers à modérés, mais peuvent parfois être très intenses chez certains patients. Ils surviennent généralement lors des premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais on a également rapporté de très rares cas où ces symptômes sont apparus suite à l'oubli accidentel d'une dose. Ces symptômes sont généralement autolimités et disparaissent endéans les deux semaines, mais peuvent persister plus longtemps chez certaines personnes (deux à trois 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 « Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement par paroxétine », rubrique la 4.2).

Dysfonction sexuelle

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) 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 ont été rapportés.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

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

Médicaments sérotoninergiques

Comme avec les autres ISRS, l'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques peut donner lieu à la survenue d'effets associés à la 5-HT (syndrome sérotoninergique, voir rubriques 4.3 et 4.4). Lorsqu'on associe des médicaments sérotoninergiques (tels que le L-tryptophane, les triptans, le tramadol, le linézolide, le chlorure de méthylthionium (bleu de méthylène), les ISRS, le lithium, la péthidine, la buprénorphine et les préparations à base de millepertuis – *Hypericum perforatum*) à la paroxétine, la prudence est de rigueur et il faut appliquer un contrôle clinique étroit. La prudence est également recommandée avec le fentanyl utilisé pour une anesthésie générale ou dans le traitement d'une douleur chronique.

L'utilisation concomitante de paroxétine et d'IMAO est contre-indiquée en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.3).

Pimozide

Une augmentation des concentrations de pimozide d'un facteur de 2,5 en moyenne a été démontrée dans une étude relative à l'utilisation concomitante d'une dose faible unique de pimozide (2 mg) et de 60 mg de paroxétine. Cette interaction peut s'expliquer par les propriétés inhibitrices connues de la paroxétine sur le CYP2D6. En raison de l'index thérapeutique étroit du pimozide et de sa capacité connue à allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de pimozide et de paroxétine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Médicaments qui allongent l'intervalle QT

Le risque d'allongement de l'intervalle QTc et/ou d'arythmies ventriculaires (p. ex. : TdP) peut être accru par la prise concomitante d'autres médicaments allongeant l'intervalle QTc (p. ex. : certains antipsychotiques) (voir rubrique 4.4). La prise concomitante de thioridazine et de paroxétine est contre-indiquée, car, comme d'autres médicaments inhibant l'enzyme hépatique CYP450 2D6, la paroxétine peut faire augmenter la concentration plasmatique de thioridazine, ce qui peut entraîner un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.3).

Enzymes métabolisant les médicaments

L'induction ou l'inhibition des enzymes métabolisant les médicaments peut influencer le métabolisme et la pharmacocinétique de la paroxétine.

S'il faut administrer simultanément la paroxétine et un inhibiteur connu d'une enzyme métabolisant les médicaments, il faut envisager l'utilisation de doses de paroxétine inférieures à la posologie habituellement recommandée. En cas d'administration concomitante du médicament avec des inducteurs connus des enzymes métabolisant les médicaments (par ex., la carbamazépine, la rifampicine, le phénobarbital, la phénytoïne) ou avec le fosamprénavir/ritonavir, on estime qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie initiale. Toute adaptation de la posologie (après l'instauration ou suite à l'arrêt du traitement par un inducteur enzymatique) doit s'effectuer en fonction 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.

Fosamprénavir/ritonavir

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de fosamprénavir/ritonavir 700/100 mg, deux fois par jour et de paroxétine 20 mg par jour durant 10 jours induisait une réduction significative des taux plasmatiques de paroxétine d'environ 55 %. En cas d'administration concomitante de paroxétine, les taux plasmatiques de fosamprénavir/ritonavir étaient similaires aux valeurs de référence observées lors d'autres études, ce qui indique que la paroxétine n'exerce aucun effet significatif sur le métabolisme du fosamprénavir/ritonavir. On ne dispose d'aucune donnée concernant les effets d'une administration concomitante à long terme de paroxétine et de fosamprénavir/ritonavir pendant plus de 10 jours.

Procyclidine

L'administration quotidienne de paroxétine augmente significativement les taux plasmatiques de procyclidine. Si l'on observe des effets anticholinergiques, il faut réduire la posologie de la procyclidine.

Anticonvulsifs

Carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium. Chez les patients épileptiques, l'administration concomitante ne semble exercer aucun effet sur le profil pharmacocinétique/dynamique.

Capacité de la paroxétine à inhiber le CYP2D6

Comme les autres antidépresseurs (incluant les ISRS), la paroxétine inhibe l'enzyme hépatique du cytochrome P450, le CYP 2D6. L'inhibition du CYP2D6 peut donner lieu à une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments administrés simultanément et métabolisés par cette enzyme. Parmi ces médicaments, on mentionne certains antidépresseurs tricycliques (par ex.: clomipramine, nortriptyline et désipramine), les neuroleptiques phénothiazines (par exemple: perfénazine et thioridazine, voir la rubrique 4.3 et le paragraphe « Médicaments qui allongent l'intervalle QT » à la rubrique 4.5 ci-dessus), la rispéridone, l'atomoxétine, certains antiarythmiques

de type 1c (par ex., propafénone et flécaïnide) et le métoprolol. En cas d'insuffisance cardiaque, il est déconseillé d'associer la paroxétine et le métoprolol, vu le faible index thérapeutique du métoprolol dans cette indication.

Une interaction pharmacocinétique entre des inhibiteurs du CYP2D6 et le tamoxifène a été publiée dans la littérature, montrant une réduction de 65 à 75 % des taux plasmatiques de l'une des formes les plus actives du tamoxifène, à savoir l'endoxifène. Quelques études ont rapporté une diminution de l'efficacité du tamoxifène lors de l'utilisation simultanée de certains antidépresseurs de type ISRS et de tamoxifène. Etant donné qu'une diminution de l'effet du tamoxifène ne peut être exclue, l'administration en même temps que des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (dont la paroxétine) doit être, si possible, évitée (voir rubrique 4.4).

Alcool

Comme avec d'autres médicaments psychotropes, il faut conseiller aux patients d'éviter la consommation d'alcool lorsqu'ils utilisent la paroxétine.

Anticoagulants oraux

Une interaction pharmacodynamique peut survenir entre la paroxétine et les anticoagulants oraux. L'utilisation concomitante de paroxétine et d'anticoagulants oraux peut donner lieu à une augmentation de l'activité anticoagulante et du risque d'hémorragies. Il faut donc utiliser la paroxétine avec prudence chez les patients traités par anticoagulants oraux (voir la rubrique 4.4).

AINS, acide acétylsalicylique, et autres agents antiplaquettaires

Une interaction pharmacodynamique peut survenir entre la paroxétine et les AINS/l'acide acétylsalicylique. L'utilisation concomitante de paroxétine et d'AINS/d'acide acétylsalicylique peut donner lieu à un risque accru d'hémorragies (voir la rubrique 4.4).

La prudence est de mise chez les patients utilisant simultanément des ISRS et des anticoagulants oraux, des médicaments connus pour influencer la fonction plaquettaire, ou d'autres médicaments augmentant 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 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 indiquent un risque accru de malformations congénitales et, en particulier, de malformations cardiovasculaires (par ex., malformations ventriculaires et anomalies du septum auriculaire) associées à l'utilisation de paroxétine pendant le premier trimestre de la grossesse. Le mécanisme en 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 pourcentage prévisible observé au sein de la population générale pour ces anomalies (environ 1/100).

La paroxétine ne doit être utilisée pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue. Le médecin prescripteur doit envisager l'utilisation d'autres traitements chez les femmes enceintes ou souhaitant le devenir. Pendant la grossesse, il faut éviter un arrêt brutal du traitement (voir rubrique 4.2, « Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement par paroxétine »).

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 et 4.8).

Il faut garder en observation les nouveaux-nés issus de mères ayant continué l'utilisation de paroxétine pendant le dernier stade de la grossesse, en particulier lors du dernier trimestre.

Chez le nouveau-né issu d'une mère ayant utilisé la paroxétine pendant le dernier stade de la grossesse, les symptômes suivants peuvent survenir: détresse respiratoire, cyanose, apnées, crises, température instable, problèmes d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremblements, incapacité à rester immobile, irritabilité, léthargie, pleurs continus, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes peuvent être dus à des effets sérotoninergiques, ou peuvent constituer des symptômes de sevrage. Dans la majorité des cas, les complications débutent immédiatement ou peu après l'accouchement (< 24 heures).

Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, surtout à la fin de celle-ci, peut augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN). Le risque observé était d'environ 5 cas pour 1000 grossesses. Dans la population générale, on observe 1 à 2 cas d'HPPN par 1000 grossesses.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, mais n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir la rubrique 5.3).

Allaitement

De faibles quantités de paroxétine s'éliminent dans le lait maternel. Lors d'études publiées, les concentrations sériques observées chez les nourrissons allaités étaient indétectables (< 2 nanogrammes/ml) ou très faibles (< 4 nanogrammes/ml). On n'a observé aucun signe d'effets médicamenteux chez ces nourrissons. Puisqu'aucun effet n'est prévu, l'allaitement peut être envisagé.

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 a montré qu'un traitement par la paroxétine ne s'accompagne ni d'une altération des fonctions cognitives ni d'une atteinte des fonctions psychomotrices. Néanmoins, comme avec tout médicament psychotrope, il faut avertir les patients concernant le risque de réduction de l'aptitude à conduire des véhicules ou 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 de l'alcool est déconseillée.

4.8 Effets indésirables

Parmi les effets indésirables mentionnés ci-dessous, certains peuvent se réduire en intensité et en fréquence lorsqu'on continue le traitement, et leur survenue ne donne généralement pas lieu à une interruption de la thérapie. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par système d'organe et par fréquence. On définit la fréquence de la manière suivante: 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: hémorragie anormale, principalement au niveau de la peau et des muqueuses (notamment ecchymoses et saignements gynécologiques), leucopénie.

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, réduction de l'appétit.

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

Rare: hyponatrémie.

On a rapporté une hyponatrémie principalement chez les patients âgés et elle est parfois due au syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

Affections psychiatriques

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

Peu fréquent: confusion, hallucinations.

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

Fréquence indéterminée: idées suicidaires, comportement suicidaire, agression, bruxisme. Des cas d'idées suicidaires et de comportement suicidaire ont été rapportés durant le traitement par paroxétine ou peu après l'arrêt du traitement (voir la 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 dus à la maladie sous-jacente.

Affections du système nerveux

Fréquent: vertiges, tremblements, céphalées, diminution de la concentration.

Peu fréquent: affections extrapyramidales.

Rare: convulsions, syndrome des jambes sans repos (SJSR).

Très rare: syndrome sérotoninergique (les symptômes de ce syndrome peuvent être: agitation, confusion, diaphorèse, hallucinations, hyperréflexie, myoclonies, frissons, tachycardie et tremblements).

Chez les patients ayant utilisé des médicaments neuroleptiques, parfois atteints d'affections motrices

sous-jacentes, on mentionne la survenue de troubles extrapyramidaux, dont une dystonie oro-faciale.

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: élévations ou diminutions transitoires de la tension sanguine, hypotension orthostatique.

Suite à un traitement par paroxétine, on a rapporté des élévations ou des diminutions transitoires de la tension sanguine, généralement chez les patients présentant déjà une hypertension ou une anxiété.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent: bâillements.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent: nausées.

Fréquent: constipation, diarrhée, vomissements, sécheresse buccale.

Très rare: hémorragie gastro-intestinale.

Fréquence indéterminée: colite microscopique.

Affections hépatobiliaires

Rare: élévation des enzymes hépatiques.

Très rare: affections hépatiques (telles qu'une hépatite, parfois associée à un ictère et/ou à une insuffisance hépatique). On a également rapporté une élévation des enzymes hépatiques.

Très rarement, après la mise sur le marché du médicament, on a également mentionné des cas d'affections hépatiques (telles qu'une hépatite, parfois associée à un ictère et/ou à une insuffisance hépatique). Il faut envisager un arrêt du traitement par paroxétine lorsqu'on observe une élévation persistante des résultats des tests de fonction hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent: sueurs.

Peu fréquent: éruption cutanée, prurit.

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

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare: arthralgie, myalgie.

Des études épidémiologiques, principalement réalisées chez des patients de 50 ans et plus, démontrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des ISRS et des ATC. Le mécanisme à la base de ce risque est inconnu.

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent: rétention urinaire, incontinence urinaire.

Affections des organes de reproduction et du sein

Très fréquent: dysfonction sexuelle.

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 et 4.6).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent: asthénie, augmentation du poids corporel.

Très rare: œdème périphérique.

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

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

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

L'arrêt du traitement par paroxétine (particulièrement en cas d'arrêt brutal) donne généralement lieu à la survenue de symptômes de sevrage. Des symptômes tels que vertiges, troubles sensoriels (y compris des paresthésies, des sensations de choc électrique et des acouphènes), des troubles du sommeil (y compris 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 ont été observés.

Ces symptômes sont généralement légers à modérés et autolimités, mais peuvent s'avérer sévères et/ou persistants chez certains patients. Lorsque le traitement par paroxétine n'est plus nécessaire, il est donc conseillé de réduire progressivement la dose (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Effets indésirables observés lors d'études cliniques réalisées chez l'enfant

Les effets indésirables suivants ont été observés:

Augmentation des comportements suicidaires (incluant tentatives de suicide et pensées suicidaires), comportements d'automutilation et augmentation de l'hostilité. Les pensées suicidaires et les tentatives de suicide ont principalement été observées au cours d'essais cliniques réalisés chez des adolescents souffrant d'épisodes dépressifs majeurs. L'augmentation de l'hostilité a été observée en particulier chez les enfants souffrant de troubles obsessionnels compulsifs, spécialement chez les enfants de moins de 12 ans.

Les autres effets indésirables observés sont: diminution de l'appétit, tremblements, sueurs, hypercinésie, agitation, labilité émotionnelle (incluant pleurs et changements d'humeur), hémorragie liée aux effets indésirables, principalement au niveau de la peau et des muqueuses.

Les effets observés après l'arrêt/la diminution progressive de la paroxétine sont: labilité émotionnelle (incluant pleurs, changements d'humeur, automutilation, pensées suicidaires et tentative de suicide), nervosité, étourdissements, nausées et douleurs abdominales (voir rubrique 4.4).

Voir rubrique 5.1 pour plus d'informations sur les essais cliniques réalisés chez l'enfant.

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 - www.afmmps.be - Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmmps.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.

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

Selon les données issues de l'information disponible concernant un surdosage en paroxétine, il semble que la marge de sécurité soit très large. L'expérience concernant un surdosage en paroxétine indique qu'en plus des symptômes décrits dans la rubrique 4.8, on a également rapporté une fièvre et des contractions musculaires involontaires. Généralement, les patients se sont rétablis sans souffrir de conséquences sévères, même en cas de prise isolée de doses allant jusqu'à 2000 mg. On mentionne parfois des incidents tels qu'un coma ou des modifications de l'ECG, très rarement d'issue fatale, mais survenant généralement en cas de prise concomitante de paroxétine et d'autres médicaments psychotropes, avec ou sans alcool.

Traitement

On ne connaît aucun antidote spécifique.

En cas de surdosage par antidépresseurs, le traitement doit consister en la prise des mesures générales habituelles. L'administration de 20 à 30 grammes de charbon actif peut être envisagée, si possible, dans les heures qui suivent le surdosage pour diminuer l'absorption de la paroxétine. La prise de mesures de soutien avec contrôle fréquent des signes vitaux et une observation attentive sont également indiquées. La prise en charge du patient devra se faire en fonction des indications 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 anxieux généralisé, du trouble de stress post-traumatique et du trouble panique, on pense que son activité anti-dépressive et son efficacité sont liées à l'inhibition spécifique de la capture de la 5HT au niveau des neurones cérébraux.

Du point de vue chimique, la paroxétine n'est pas apparentée aux antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques, ni aux autres antidépresseurs disponibles. La paroxétine présente une faible affinité pour les récepteurs cholinergiques muscariniques, et les études animales ont indiqué qu'elle ne possède que de faibles propriétés anticholinergiques.

Conformément à cette activité sélective, des études réalisées *in vitro* ont révélé que contrairement aux antidépresseurs tricycliques, la paroxétine présente une faible affinité pour les récepteurs

adrénergiques α_1 , α_2 et les bêta-adrénorécepteurs, pour les récepteurs à dopamine (D_2), pour les récepteurs de type 5-HT₁ et 5-HT₂, et pour les récepteurs à histamine (H_1). Cette absence d'interaction avec les récepteurs post-synaptiques *in vitro* a été confirmée lors d'études réalisées *in vivo*, qui ont révélé l'absence de propriétés hypotensives et inhibitrices du SNC.

Effets pharmacodynamiques

La paroxétine n'altère pas la fonction psychomotrice et ne potentialise pas les effets déprimeurs de l'éthanol. Comme les autres inhibiteurs sélectifs de la capture de la 5-HT, la paroxétine induit des symptômes liés à une stimulation excessive des récepteurs 5-HT, lorsqu'on l'administre à des animaux ayant déjà reçu des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou du tryptophane. L'examen comportemental et l'EEG révèlent que la paroxétine présente une faible activité à des doses généralement supérieures à la posologie nécessaire pour inhiber la capture de la 5-HT. Les propriétés activantes ne sont pas de "type amphétamine". Les études animales indiquent que la paroxétine est bien tolérée par le système cardiovasculaire. En cas d'administration à des sujets sains, la paroxétine n'induit aucune modification cliniquement significative de la tension sanguine, du rythme cardiaque et de l'ECG. Les études indiquent que, contrairement aux antidépresseurs inhibant la capture de noradrénaline, la paroxétine présente une tendance bien plus faible à inhiber les effets antihypertenseurs de la guanéthidine.

Lors du traitement d'affections dépressives, la paroxétine présente une efficacité comparable à celle des antidépresseurs classiques. Il existe également quelques éléments démontrant que la paroxétine peut présenter un intérêt thérapeutique chez les patients n'ayant pas répondu à la thérapie standard.

La prise matinale de paroxétine n'induit aucun effet néfaste sur la qualité ou la durée du sommeil. De plus, les patients présentent une amélioration du sommeil lorsqu'ils répondent 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 troubles 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 à la posologie

Au cours d'études réalisées avec une posologie fixe, la courbe dose/réponse était plane, ce qui suggère l'absence de bénéfice de l'utilisation de doses supérieures à la posologie recommandée. Néanmoins, quelques données cliniques suggèrent que chez certains patients, une augmentation de la posologie pourrait s'avérer bénéfique.

Efficacité à long terme

En cas de dépression, l'efficacité à long terme de la paroxétine a été démontrée lors d'une étude de suivi d'une durée de 52 semaines, ayant comme sujet la prévention des rechutes: 12 % des patients traités par paroxétine (20 à 40 mg par jour) ont rechuté, contre 28 % des patients ayant reçu le placebo.

En cas de traitement du trouble obsessionnel compulsif, l'efficacité à long terme de la paroxétine a été évaluée lors de trois études de suivi d'une durée de 24 semaines, ayant comme sujet la

prévention des rechutes. Au cours d'une des trois études, on a observé une différence significative dans la proportion des patients qui rechutaient, entre le groupe paroxétine (38 %) et le groupe placebo (59 %).

En cas de traitement du trouble panique, l'efficacité à long terme de la paroxétine a été démontrée lors d'une étude de suivi d'une durée de 24 semaines et ayant comme sujet la prévention des rechutes: 5 % des patients traités par paroxétine (10 à 40 mg par jour) ont rechuté, contre 30 % des patients du groupe placebo. Ces résultats ont été confirmés lors d'une étude de suivi d'une durée de 36 semaines.

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

Effets indésirables observés lors d'essais cliniques réalisés chez l'enfant

Au cours d'essais cliniques de courte durée (maximum 10 à 12 semaines) réalisés chez des enfants et des adolescents, les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients traités par paroxétine. Ces effets indésirables sont survenus chez minimum 2 % des patients et au moins deux fois plus souvent que chez les patients traités par placebo: augmentation des comportements suicidaires (incluant tentatives de suicide et pensées suicidaires), comportements d'automutilation et augmentation de l'hostilité. Les pensées suicidaires et les tentatives de suicide ont principalement été observées au cours d'essais cliniques réalisés chez des adolescents souffrant d'épisodes dépressifs majeurs. L'augmentation de l'hostilité a été observée en particulier chez les enfants souffrant de troubles obsessionnels compulsifs, spécialement chez les enfants de moins de 12 ans. Les autres effets indésirables observés plus souvent dans le groupe paroxétine que dans le groupe placebo étaient: diminution de l'appétit, tremblements, sueurs, hypercinésie, agitation, labilité émotionnelle (incluant pleurs et changements d'humeur).

Lors d'études ayant utilisé une réduction progressive de la dose, les symptômes rapportés pendant la phase de réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement par paroxétine chez minimum 2 % des patients et au moins deux fois plus souvent que dans le groupe placebo étaient: labilité émotionnelle (incluant pleurs, changements d'humeur, automutilation, pensées suicidaires et tentative de suicide), nervosité, étourdissements, nausées et douleur abdominale (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Dans cinq études de groupe parallèles d'une durée de huit semaines à huit mois de traitement, des saignements liés aux effets indésirables, principalement au niveau de la peau et des muqueuses, ont été observés à une fréquence de 1,74 % chez les patients recevant la paroxétine, contre 0,74 % chez les patients traités par placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une administration orale, la paroxétine est bien absorbée et subit un métabolisme de premier passage. En raison de ce métabolisme de premier passage, la quantité de paroxétine disponible au niveau de la circulation systémique est inférieure à la quantité absorbée au niveau gastro-intestinal. Une saturation partielle de l'effet de premier passage et une réduction de la clairance plasmatique surviennent lorsque la charge corporelle augmente, comme en cas d'administration unique de doses plus élevées ou d'administrations répétées, ce qui donne lieu à une augmentation disproportionnée des concentrations plasmatiques de paroxétine. Les paramètres pharmacocinétiques ne sont donc pas constants, et la cinétique n'est pas linéaire. Néanmoins, cette non-linéarité est généralement peu

importante et se limite aux sujets atteignant de faibles taux plasmatiques en cas d'administration de faibles doses. Avec les formulations à libération immédiate ou contrôlée, les taux systémiques à l'état d'équilibre sont atteints dans les 7 à 14 jours suivant le début du traitement, et les propriétés pharmacocinétiques ne semblent pas se modifier au cours d'une thérapie à long terme.

Distribution

La paroxétine se distribue fortement dans les tissus et les calculs pharmacocinétiques indiquent que seulement 1 % de la paroxétine se retrouve dans l'organisme au niveau plasmatique.

Aux concentrations thérapeutiques, environ 95 % de la paroxétine présente dans le plasma se lie aux protéines. On n'a observé aucune corrélation entre les concentrations plasmatiques de paroxétine et l'effet clinique (effets indésirables et efficacité).

Biotransformation

Les métabolites principaux de la paroxétine sont des produits polaires et conjugués, obtenus par oxydation et méthylation, qui font l'objet d'une clairance immédiate. Vu leur activité pharmacologique relativement faible, il est très improbable 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.

Élimination

Au niveau urinaire, l'élimination de la paroxétine sous forme inchangée est généralement inférieure à 2 %, tandis que celle des métabolites s'élève à environ 64 %. Environ 36 % de la dose s'éliminent dans les selles, probablement par voie biliaire. Dans les selles, la quantité de paroxétine s'éliminant sous forme inchangée est inférieure à 1 % de la dose. L'élimination de la paroxétine s'effectue donc presque totalement par métabolisme.

L'excrétion des métabolites s'effectue en deux phases: elle est d'abord le résultat du métabolisme de premier passage, puis est ensuite contrôlée par l'élimination systémique de paroxétine.

Le temps de demi-vie d'élimination est variable et s'élève généralement à un jour.

Populations particulières de patients

Patients âgés et patients souffrant d'insuffisance rénale/hépatique

Chez les sujets âgés et chez les sujets ayant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique, on observe une augmentation des concentrations plasmatiques de paroxétine, mais la gamme des concentrations plasmatiques chevauche celle observée chez des sujets adultes sains.

5.3 Données de sécurité préclinique

On a réalisé des études de toxicologie chez le singe rhésus et chez le rat albinos. Chez les deux espèces, la voie métabolique est similaire à celle décrite chez l'être humain. Comme on le prévoit avec les amines lipophiles (incluant les antidépresseurs tricycliques), on a observé la survenue d'une phospholipidose chez le rat. Lors d'une étude réalisée chez des primates ayant reçu des doses six fois supérieures à la posologie clinique recommandée pendant une durée de maximum un an, on n'a observé aucune phospholipidose.

Carcinogénèse: au cours d'études d'une durée de deux ans et réalisées chez la souris et le rat, la paroxétine n'exerçait aucun effet tumorigène.

Génotoxicité: au cours de divers tests réalisés *in vitro et in vivo*, on n'a observé aucune génotoxicité.

Des études de toxicité sur les fonctions de reproduction réalisées chez le rat ont démontré que la

paroxétine altère la fertilité des mâles et des femelles par la réduction de l'indice de fécondité et du nombre de grossesses. Chez le rat, on a observé une augmentation de la mortalité des jeunes et un retard d'ossification. Les derniers effets mentionnés étaient probablement associés à une toxicité maternelle et ne sont pas considérés comme étant des effets directs sur le fœtus/nouveau-né.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau:

hydrogénophosphate de calcium anhydre
glycolate d'amidon sodique (type A)
stéarate de magnésium

Enrobage:

lactose monohydraté
hypromellose
macrogol 4000
dioxyde de titane (E171)
oxyde de fer jaune (E172)
oxyde de fer rouge (E172)

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

Emballages en carton contenant 10, 12, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 ou 100 comprimés emballés sous:

- plaquettes en PVC/PE/PVDC/Al ou plaquettes Al/Al
- pilulier en HDPE contenant 500 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination en manipulation

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8 NUMÉROS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Plaquette en PVC/PE/PVDC/Al:	BE227717
Plaquette en Al/Al:	BE227701
Pilulier en HDPE:	BE269062
LU: 2003100016	

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

Date de première autorisation: 01/10/2001
Date de renouvellement de l'autorisation: 26/08/2011

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

Date d'approbation du texte: 11/2025
Date de mise à jour du texte: 08/2025