ANSM - Mis à jour le : 08/04/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PAROXETINE TEVA 20 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paroxétine base..... 20 mg
sous forme de chlorhydrate hémihydraté.

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

Comprimé pelliculé sécable, rond, biconvexe, de couleur blanche à blanchâtre, de 8,0 mm de diamètre, avec « 2 » gravé en creux d'un côté de la barre de sécabilité et « 0 » de l'autre côté de la barre de sécabilité. L'autre face du comprimé est gravée « PX ».

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de :

- Episode dépressif majeur
- Troubles obsessionnels compulsifs
- Trouble panique avec ou sans agoraphobie
- Trouble d'anxiété sociale/phobie sociale
- Trouble d'anxiété généralisée
- Etat de stress post-traumatique

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Episode dépressif majeur

La posologie recommandée est de 20 mg par jour.

En général, l'amélioration du patient débute après une semaine de traitement mais peut ne devenir manifeste qu'à partir de la deuxième semaine.

Comme avec tous les médicaments antidépresseurs, la posologie doit être revue et ajustée si nécessaire au cours des 3 à 4 semaines suivant le début du traitement, et par la suite si cela est cliniquement justifié.

Chez certains patients présentant une réponse insuffisante sous 20 mg, la posologie peut être augmentée graduellement par paliers de 10 mg en fonction de la réponse thérapeutique, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour.

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

Troubles obsessionnels compulsifs (TOC)

La posologie recommandée est de 40 mg par jour. Le traitement sera débuté à la dose de 20 mg par jour, qui pourra être augmentée progressivement par paliers de 10 mg jusqu'à la dose recommandée.

En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose jusqu'à un maximum de 60 mg par jour.

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

Trouble panique

La posologie recommandée est de 40 mg par jour. Le traitement sera débuté à la dose de 10 mg par jour, qui pourra être augmentée progressivement par paliers de 10 mg en fonction de la réponse thérapeutique jusqu'à la dose recommandée.

Une faible dose initiale est recommandée afin de minimiser l'aggravation potentielle des symptômes du trouble panique, pouvant survenir en début de traitement. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose, jusqu'à un maximum de 60 mg par jour.

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

Trouble d'anxiété sociale/phobie sociale

La posologie recommandée est de 20 mg par jour. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose par paliers de 10 mg jusqu'à un maximum de 50 mg par jour.

L'utilisation à long terme doit être régulièrement évaluée (voir rubrique 5.1).

Trouble d'anxiété généralisée

La posologie recommandée est de 20 mg par jour. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose par paliers de 10 mg jusqu'à un maximum de

50 mg par jour.

L'utilisation à long terme doit être régulièrement évaluée (voir rubrique 5.1).

Etat de stress post-traumatique

La posologie recommandée est de 20 mg par jour. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose par paliers de 10 mg jusqu'à un maximum de 50 mg par jour.

L'utilisation à long terme doit être régulièrement évaluée (voir rubrique 5.1).

Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt de la paroxétine

Un arrêt brutal du traitement doit être évité (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Le schéma utilisé au cours des essais cliniques comportait une interruption progressive de traitement avec diminution de la dose journalière par paliers de 10 mg par semaine.

La survenue de symptômes gênants lors de la diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement pourra nécessiter la reprise de la dose précédemment prescrite. Le médecin pourra ensuite poursuivre la diminution de la dose, mais à un rythme plus progressif.

Populations particulières

Population pédiatrique

Enfants et adolescents (7 à 17 ans)

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

Enfants âgés de moins de 7 ans

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

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale ou hépatique

Une augmentation des concentrations plasmatiques de la paroxétine est observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 mL/min) ou une insuffisance hépatique.

La posologie recommandée la plus faible ne doit donc pas être dépassée chez ces patients.

Mode d’administration

Il est recommandé de prendre la paroxétine en une prise journalière, le matin, au cours du petit déjeuner.

Le comprimé doit être avalé plutôt que croqué.

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 aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Dans des circonstances exceptionnelles, le linézolide (un antibiotique IMAO non sélectif réversible) peut être utilisé en association avec la paroxétine à condition d’être en mesure d’assurer une surveillance étroite permettant de détecter les symptômes évocateurs d’un syndrome sérotoninergique et un suivi de la pression artérielle (voir rubrique 4.5).

Le traitement avec la paroxétine pourra être instauré :

- 2 semaines après l’arrêt d’un traitement par un IMAO irréversible, ou ;
- au moins 24 heures après l’arrêt d’un IMAO réversible (moclobémide, linézolide, chlorure de méthylthioninium [bleu de méthylène ; agent de marquage préopératoire qui est un IMAO non sélectif réversible]).

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

La paroxétine est contre-indiquée en association avec la thioridazine ou le pimozide (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Population pédiatrique

La paroxétine ne doit pas être utilisée chez l’enfant et adolescent de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentative de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d’opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par des antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo.

Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l’objet d’une surveillance attentive pour détecter l’apparition de symptômes suicidaires. De plus, on ne dispose d’aucune donnée de tolérance à long terme chez l’enfant et l’adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à une augmentation du risque d’idées suicidaires, d’auto-agression et de suicide (évènements liés au suicide). Ce risque persiste jusqu’à obtention d’une rémission significative.

L’amélioration pouvant ne survenir qu’après quelques semaines de traitement, voire plus tardivement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu’à cette amélioration. L’expérience clinique avec tous les traitements antidépresseurs montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

Les autres troubles psychiatriques dans lesquels la paroxétine est prescrite peuvent également être associés à un risque accru d’évènements liés au suicide. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d’emploi que celles prises pour les patients souffrant d’épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients souffrant d’autres troubles psychiatriques

Le risque de tentative de suicide ou pensées suicidaires est accru chez les patients ayant des antécédents d’évènements liés au suicide, ou chez ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement. Ces patients doivent être étroitement surveillés pendant le traitement.

Une méta-analyse d’essais cliniques contrôlés *versus* placebo sur l’utilisation d’antidépresseurs chez l’adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo (voir aussi rubrique 5.1).

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de doses.

Les patients (et leur entourage) doivent être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d’une aggravation clinique, l’apparition d’idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de demander immédiatement un avis médical si ces symptômes surviennent.

Akathisie/agitation psychomotrice

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

Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques

Dans de rares cas, un syndrome sérotoninergique ou un tableau évocateur de syndrome malin des neuroleptiques peut survenir lors du traitement par la paroxétine, en particulier lorsque celle-ci est associée à des médicaments sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques. Ces syndromes pouvant menacer le pronostic vital, le traitement par paroxétine devra être arrêté si de tels effets surviennent (caractérisés par un ensemble de symptômes tels qu’hyperthermie, rigidité, myoclonie, dysautonomie accompagnée de possibles fluctuations rapides des constantes vitales, modification de l’état psychique incluant confusion, irritabilité, agitation extrême évoluant vers un délire et un coma).

Un traitement symptomatique devra être instauré.

La paroxétine ne doit pas être utilisée en association avec les précurseurs de la sérotonine (comme le L-tryptophane, l’oxitriptan) en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Manie

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

Insuffisance rénale/hépatique

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

Diabète

Les traitements par inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) peuvent déséquilibrer le contrôle glycémique des patients diabétiques. L'adaptation des doses d'insuline et/ou de l'hypoglycémiant oral peut s'avérer nécessaire. Par ailleurs, des études ont suggéré qu'une augmentation de la glycémie est possible en cas de co-administration de paroxétine et de pravastatine (voir rubrique 4.5).

Epilepsie

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

Convulsions

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

Electroconvulsivothérapie (ECT)

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

Glaucome

Comme d'autres ISRS, la paroxétine provoque parfois une mydriase et devra être utilisée avec prudence chez les patients ayant un glaucome à angle étroit ou un antécédent de glaucome.

Pathologies cardiaques

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

Allongement de l'intervalle QT

Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés au cours de la période post-commercialisation.

La paroxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des antécédents (familiaux) d'allongement de l'intervalle QT, d'utilisation concomitante de médicaments antiarythmiques ou d'autres médicaments pouvant potentiellement allonger l'intervalle QT, de maladies cardiaques préexistantes telles que l'insuffisance cardiaque, la cardiopathie ischémique, le bloc cardiaque ou les arythmies ventriculaires, la bradycardie et l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Hyponatrémie

Une hyponatrémie a été rarement rapportée, principalement chez les sujets âgés.

Une attention particulière devra également être portée aux patients présentant un risque d'hyponatrémie lié à un traitement concomitant ou à une cirrhose.

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

Hémorragies

Des saignements cutanés tels des ecchymoses et purpura ont été rapportés avec les ISRS. D'autres manifestations hémorragiques, telles des hémorragies gastro-intestinales et gynécologiques, ont été rapportées. Les ISRS/IRSN peuvent augmenter le risque d'hémorragie du post-partum (voir rubriques 4.6 et 4.8).

Le risque de saignements d'origine non menstruelle peut être accru chez les patients âgés.

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

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.

Interaction avec le tamoxifène

La paroxétine, puissant inhibiteur du CYP2D6, peut entraîner une diminution des concentrations d'endoxifène, l'un des plus importants métabolites actifs du tamoxifène. De ce fait, la paroxétine doit être évitée autant que possible pendant un traitement par tamoxifène (voir rubrique 4.5).

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

Les symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement sont fréquents, particulièrement si l'arrêt est brutal (voir rubrique 4.8).

Dans les essais cliniques, des évènements indésirables ont été observés lors de l'arrêt du traitement chez 30 % des patients traités par la paroxétine, contre 20 % des patients recevant un placebo. La survenue de symptômes de sevrage n'est pas synonyme d'addiction ou de dépendance.

Le risque de symptôme de sevrage peut être fonction de plusieurs facteurs incluant la durée du traitement, la posologie et le taux de réduction de la dose.

Les symptômes rapportés ont été : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies, sensations à type de décharge électrique et acouphènes), troubles du sommeil (incluant rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées, tremblements, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels. Généralement, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée, mais ils peuvent être d'intensité plus sévère chez certains patients.

Ils surviennent généralement dans les premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais quelques très rares cas ont été rapportés chez des patients ayant accidentellement sauté une prise. Généralement, ces symptômes sont spontanément résolutifs en 2 semaines même si, chez certaines personnes, ils peuvent se prolonger (2 à 3 mois, voire plus). Il est donc conseillé de diminuer progressivement la dose de paroxétine sur une période de plusieurs semaines ou mois, selon les besoins des patients (voir rubrique 4.2).

Excipient

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, 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'association de paroxétine à des médicaments sérotoninergiques peut entraîner une majoration des effets de la sérotonine (syndrome sérotoninergique, voir rubrique 4.4). Une attention particulière et une surveillance clinique étroite sont recommandées lorsque ces médicaments (par exemple, L-tryptophane, triptans, tramadol, linézolide, chlorure de méthylthioninium [bleu de méthylène], ISRS, lithium, péthidine, buprénorphine et préparations à base de millepertuis *[Hypericum perforatum]*) sont associés à la paroxétine. La prudence est également de mise avec le fentanyl, utilisé en anesthésie générale ou comme traitement de la douleur chronique.

L'administration 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 (environ de 2,5 fois) a été observée dans une étude d'interaction entre une faible dose de pimozide (2 mg) et la paroxétine (60 mg). Cet effet peut s'expliquer par les propriétés inhibitrices connues de la paroxétine du CYP2D6. Le pimozide ayant un index thérapeutique étroit et pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT, l'association de paroxétine et de pimozide est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Médicaments allongeant l'intervalle QT

Le risque d'allongement de l'intervalle QTc et/ou d'arythmies ventriculaires (par exemple, TdP) peut être augmenté par l'utilisation concomitante d'autres médicaments allongeant l'intervalle QTc (par exemple, certains antipsychotiques) (voir rubrique 4.4). L'utilisation concomitante de thioridazine et de paroxétine est contre-indiquée car, comme d'autres médicaments inhibant l'enzyme hépatique CYP4502D6, la paroxétine peut augmenter les concentrations plasmatiques de thioridazine, ce qui peut allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.3).

Enzymes du métabolisme

Le métabolisme et la pharmacocinétique de la paroxétine peuvent être modifiés par l'inhibition ou l'induction des enzymes la métabolisant.

Lorsque la paroxétine doit être associée à un inhibiteur enzymatique connu, les doses recommandées les plus faibles seront utilisées.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire lorsque la paroxétine est co-administrée avec des inducteurs enzymatiques (par exemple, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, phénytoïne) ou avec l'association de fosamprénavir/ritonavir. Tout ajustement de posologie de la paroxétine (soit après l'instauration du traitement, soit au décours de l'arrêt d'un inducteur enzymatique) sera basé sur l'effet clinique observé (tolérance et efficacité).

Curares

Les ISRS peuvent diminuer l'activité de la cholinestérase plasmatique induisant une prolongation de l'inhibition neuromusculaire du mivacurium et du suxaméthonium.

Association fosamprénavir/ritonavir

La co-administration d'une association fosamprénavir/ritonavir à la posologie de 700/100 mg deux fois par jour, avec 20 mg par jour de paroxétine, chez des volontaires sains pendant 10 jours, a entraîné une diminution significative de la concentration plasmatique de paroxétine d'environ 55 %. Lors de cette co-administration avec la paroxétine, les concentrations plasmatiques de fosamprénavir/ritonavir étaient similaires aux valeurs de référence issues d'autres études, indiquant que la paroxétine n'avait pas d'effet significatif sur le métabolisme de l'association fosamprénavir/ritonavir. Il n'y a pas de données disponibles sur les effets à long terme de la co-administration de paroxétine et de l'association fosamprénavir/ritonavir au-delà de dix jours.

Procyclidine

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

Anti-convulsivants (carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium)

L'administration concomitante ne semble pas avoir d'influence sur le profil pharmacocinétique/dynamique chez les patients épileptiques.

Inhibition du CYP2D6 par la paroxétine

Comme d'autres antidépresseurs, parmi lesquels d'autres ISRS, la paroxétine inhibe l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450 hépatique. L'inhibition de cette isoenzyme peut entraîner l'augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments associés métabolisés par cette enzyme. Ces médicaments comprennent certains antidépresseurs tricycliques (par exemple, clomipramine, nortriptyline et désipramine), les neuroleptiques de type phénothiazine (par exemple, perphénazine et thioridazine, voir rubrique 4.3 et paragraphe « Médicaments allongeant l'intervalle QT » de la rubrique 4.5 ci-dessus), la rispéridone, l'atomoxétine, certains antiarythmiques de type 1c (par exemple, propafénone et flécaïnide) et le métoprolol. Il n'est pas recommandé d'utiliser la paroxétine en association avec le métoprolol lorsqu'il est administré dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, en raison d'un index thérapeutique étroit du métoprolol dans cette indication.

Une interaction pharmacocinétique entre les inhibiteurs du CYP2D6 et le tamoxifène, montrant une diminution de 65-75 % des concentrations plasmatiques d'endoxifène, une des formes les plus actives du tamoxifène, a été rapportée dans la littérature. Une diminution de l'efficacité du tamoxifène a été rapportée dans quelques études en cas d'utilisation concomitante de certains antidépresseurs ISRS. Une diminution de l'effet du tamoxifène ne pouvant être exclue,

l’association d’un inhibiteur puissant du CYP2D6 (incluant la paroxétine) au tamoxifène doit être, autant que possible, évitée (voir rubrique 4.4).

Alcool

Comme avec les autres traitements psychotropes, la consommation de boissons alcoolisées est déconseillée pendant le traitement.

Anticoagulants oraux

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

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et acide acétylsalicylique, et autres agents antiplaquettaires

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

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

Pravastatine

Une interaction entre la paroxétine et la pravastatine a été observée dans des études suggérant que l’administration concomitante de paroxétine et de pravastatine pouvait conduire à une augmentation de la glycémie. Un ajustement de la posologie des hypoglycémiants oraux et/ou de l’insuline peut s’avérer nécessaire chez les patients diabétiques recevant de la paroxétine et de la pravastatine (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Quelques études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de malformations congénitales, en particulier cardiovasculaires (par exemple, communication interventriculaire et interauriculaire) chez les enfants de mère traitée par paroxétine pendant le premier trimestre de la grossesse. Le mécanisme n'est pas connu. Ces données suggèrent que le risque d’avoir un enfant avec une malformation cardiovasculaire est inférieur à 2 % pour une mère exposée à la paroxétine, alors que le taux attendu de ce type d'anomalie est d'environ 1 % dans la population générale.

La paroxétine ne sera utilisée pendant la grossesse que si elle est strictement nécessaire. Le médecin devra évaluer l’intérêt d’un traitement alternatif chez une femme enceinte ou envisageant de l’être.

Une interruption brutale du traitement doit être évitée au cours de la grossesse (voir rubrique 4.2).

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/IRSN dans le mois précédant la naissance (voir rubriques 4.4 et 4.8).

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

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

Des données épidémiologiques semblent indiquer que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, particulièrement en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAPP) chez le nouveau-né. Le risque observé était d'environ 5 cas pour 1 000 grossesses. Dans la population générale, le risque d'HTAPP chez le nouveau-né est de 1 à 2 cas 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 embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Allaitement

De faibles quantités de paroxétine sont excrétées 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'un effet du médicament n'a été observé chez ces nourrissons. Aucun effet n'étant attendu, l'allaitement est envisageable.

Fertilité

Des données chez l'animal ont montré que la paroxétine pourrait affecter la qualité du sperme (voir rubrique 5.3). Des données *in vitro* obtenues avec du matériel humain laissent suggérer une modification de la qualité du sperme.

Cependant, des cas rapportés chez l'Homme sous traitement par certains ISRS (dont la paroxétine) ont montré que cet effet relatif à la qualité du sperme semble être réversible. L'impact sur la fertilité humaine n'a pas été observé jusqu'à présent.

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

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

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

4.8. Effets indésirables

Certains des effets indésirables listés ci-dessous peuvent diminuer en intensité et en fréquence en cas de poursuite du traitement et ne nécessitent pas, en général, l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, 1/100), rare (? 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 : saignements anormaux, principalement cutanéo-muqueux (incluant des ecchymoses et des saignements d'origine gynécologique), leucopénie.

Très rare : thrombopénie.

Affections du système immunitaire

Très rare : réactions allergiques sévères et potentiellement fatales (incluant notamment réactions anaphylactoïdes et œdème de Quincke).

Affections endocriniennes

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : augmentation de la cholestérolémie, diminution de l'appétit.

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

Rare : hyponatrémie.

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

Affections psychiatriques

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

Peu fréquent : confusion, hallucinations.

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

Fréquence indéterminée : idées et comportements suicidaires, agressivité, bruxisme.

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par la paroxétine ou peu après son arrêt (voir rubrique 4.4).

Des cas d'agressivité ont été observés après la commercialisation.

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

Affections du système nerveux

Fréquent : sensations vertigineuses, tremblements, céphalées, difficultés de concentration.

Peu fréquent : syndromes extrapyramidaux.

Rare : convulsions, syndrome des jambes sans repos.

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

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

Affections oculaires

Fréquent : vision trouble.

Peu fréquent : mydriase (voir rubrique 4.4).

Très rare : glaucome aigu.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquence indéterminée : acouphènes.

Affections cardiaques

Peu fréquent : tachycardie sinusale.

Rare : bradycardie.

Affections vasculaires

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

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : bâillements.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : nausées.

Fréquent : constipation, diarrhée, vomissements, sécheresse buccale.

Très rare : hémorragies digestives.

Fréquence indéterminée : colite microscopique.

Affections hépatobiliaires

Rare : élévation des enzymes hépatiques.

Très rare : atteintes hépatiques (par exemple, hépatite, parfois associée à un ictère et/ou à une insuffisance hépatique).

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : hypersudation.

Peu fréquent : éruption cutanée, prurit.

Très rare : effets indésirables cutanés sévères (notamment, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), 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 : dysfonction sexuelle.

Rare : hyperprolactinémie/galactorrhée, troubles menstruels (incluant 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/IRSN (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare : arthralgie, myalgie.

Des études épidémiologiques, principalement menées chez des patients de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients sous ISRS et ATC. Le mécanisme à l'origine de ce risque est inconnu.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : asthénie, prise de poids.

Très rare : œdème périphérique.

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

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

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

L'arrêt du traitement par paroxétine (particulièrement quand il est brutal) entraîne fréquemment des symptômes de sevrage.

Les effets suivants ont été observés : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies, sensations de décharges électriques

et acouphènes), troubles du sommeil (incluant rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées, tremblements, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels.

Généralement ces évènements sont d'intensité légère à modérée, et spontanément résolutifs ; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés.

Il est donc recommandé de diminuer progressivement les doses de paroxétine lorsque le traitement n'est plus nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Evénements indésirables au cours des essais cliniques pédiatriques

Les évènements indésirables suivants ont été observés :

Augmentation des comportements suicidaires (incluant tentatives de suicide et idées suicidaires), comportements d'auto-agression et augmentation de l'hostilité. Idées suicidaires et tentatives de suicide ont été principalement observées au cours des essais cliniques chez des adolescents atteints d'épisode dépressif majeur.

L'augmentation de l'hostilité a notamment été observée chez les enfants souffrant de troubles obsessionnels compulsifs, en particulier chez les enfants de moins de 12 ans.

Les autres évènements indésirables observés sont : diminution de l'appétit, tremblements, hypersudation, hyperkinésie, agitation, labilité émotionnelle (incluant pleurs et fluctuations de l'humeur), évènements indésirables liés à l'hémorragie, principalement de la peau et des muqueuses.

Les évènements observés après l'arrêt/la diminution progressive de la paroxétine sont : labilité émotionnelle (incluant pleurs, fluctuations de l'humeur, auto-agression, idées suicidaires et tentatives de suicide), nervosité, sensations vertigineuses, nausées et douleurs abdominales (voir rubrique 4.4).

Voir rubrique 5.1 pour plus d'informations sur les essais cliniques pédiatriques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

Symptômes et signes

Les informations disponibles concernant les cas de surdosage à la paroxétine démontrent qu'il existe une marge de sécurité importante.

Lors de surdosages avec la paroxétine, outre les symptômes mentionnés en rubrique 4.8, les symptômes suivants ont été observés : fièvre et contractions musculaires involontaires. Les patients se sont généralement rétablis sans séquelles graves, même dans les cas où les doses allant jusqu'à 2 000 mg avaient été prises, seules. Des effets tels que coma ou modifications de l'ECG, d'évolution très rarement fatale, ont été rapportés occasionnellement, généralement en cas de polyintoxications avec d'autres médicaments psychotropes, voire de l'alcool.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique de la paroxétine.

Le traitement comporte les mêmes mesures générales que pour tout surdosage avec des antidépresseurs. L'administration de 20 à 30 g de charbon activé peut être envisagée, si possible dans les heures qui suivent le surdosage, pour diminuer l'absorption de paroxétine.

Une surveillance régulière des constantes vitales et une observation étroite des patients sont indiquées.

La prise en charge sera fonction de l'état clinique du patient.

5. PROPRIETES 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 recapture de la 5-hydroxytryptamine (5-HT, sérotonine). Son action antidépressive et son efficacité dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs, du trouble d'anxiété sociale/phobie sociale, du trouble d'anxiété généralisée, de l'état de stress post-traumatique et du trouble panique semblent être dues à son inhibition spécifique de la recapture de la sérotonine dans les neurones cérébraux.

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

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

En relation avec cette action sélective, des études *in vitro* ont montré que, contrairement à la plupart des antidépresseurs tricycliques, la paroxétine a peu d'affinité pour les récepteurs alpha-1, alpha-2, et bêta-adrénergiques, dopaminergiques (D_2), 5-HT_1 apparentés, 5-HT_2 et histaminergiques (H_1). Cette absence d'interaction avec les récepteurs post-synaptiques *in vitro* est corroborée par les études *in vivo* qui démontrent l'absence d'effet dépresseur sur le système nerveux central ainsi que des propriétés hypotensives.

Effets pharmacodynamiques

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

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

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

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

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

guanéthidine.

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

La paroxétine peut avoir un intérêt thérapeutique chez les patients qui ne répondent pas aux traitements standard.

La prise matinale de la paroxétine n'a pas d'effets préjudiciables sur la qualité ou la durée du sommeil.

De plus, les patients sont susceptibles d'améliorer leur sommeil quand ils répondent au traitement par la paroxétine.

Analyse de la suicidalité chez l'adulte

Une analyse spécifique à la paroxétine des études contrôlées contre placebo menées chez des adultes présentant des troubles psychiatriques a montré une fréquence plus élevée de comportements suicidaires chez les jeunes adultes (18 à 24 ans) traités par la paroxétine que chez ceux recevant un placebo (2,19 % *versus* 0,92 %). Cette augmentation n'a pas été observée chez les patients plus âgés. Chez des adultes présentant des épisodes dépressifs majeurs (de tous âges), il a été observé une augmentation de la fréquence de comportements suicidaires chez les patients recevant la paroxétine par rapport au placebo (0,32 % *versus* 0,05 %) ; tous les évènements ont été 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).

Dose réponse

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

Efficacité à long terme

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

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

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

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

Evénements indésirables des essais cliniques pédiatriques

Au cours d'essais cliniques à court terme (jusqu'à 10-12 semaines) menés chez l'enfant et l'adolescent, les évènements indésirables suivants ont été observés chez les patients traités par

la paroxétine, à une fréquence d'au moins 2 % et au moins deux fois supérieure à celle observée dans le groupe placebo : augmentation des comportements suicidaires (incluant tentatives de suicide et pensées suicidaires), comportements d'auto-agression et augmentation de l'hostilité. Pensées suicidaires et tentatives de suicide ont été principalement observées au cours des essais cliniques chez des adolescents atteints d'épisodes dépressifs majeurs. L'augmentation de l'hostilité a notamment été observée chez les enfants souffrant de troubles obsessionnels compulsifs, en particulier chez les enfants de moins de 12 ans. Les autres évènements indésirables observés plus fréquemment dans le groupe paroxétine comparativement au groupe placebo étaient : perte de l'appétit, tremblements, transpiration, hyperkinésie, agitation, labilité émotionnelle (incluant pleurs et fluctuations de l'humeur).

Au cours des études liées à une diminution progressive, les symptômes suivants ont été signalés durant la phase de diminution ou d'arrêt de la paroxétine à une fréquence d'au moins 2 % et au moins deux fois supérieure à celle observée dans le groupe placebo : labilité émotionnelle (incluant pleurs, fluctuations de l'humeur, auto-agression, pensées suicidaires et tentatives de suicide), nervosité, sensations vertigineuses, nausées et douleurs abdominales (voir rubrique 4.4).

Dans cinq études en groupes parallèles d'une durée comprise entre huit semaines et huit mois de traitement, des évènements indésirables liés à l'hémorragie, principalement de la peau et des muqueuses, ont été observés chez les patients traités par la paroxétine, à une fréquence de 1,74 % contre 0,74 % chez les patients traités par placebo.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La paroxétine est bien absorbée par voie orale et subit un effet de premier passage hépatique. En raison de cet effet, la quantité de paroxétine présente dans la circulation systémique est inférieure à celle absorbée par le tractus gastro-intestinal. Une saturation partielle de l'effet de premier passage hépatique et une diminution de la clairance plasmatique surviennent quand l'exposition de l'organisme au produit augmente après prises de doses uniques plus élevées ou de doses répétées.

Il en résulte une augmentation disproportionnée des concentrations plasmatiques de la paroxétine, entraînant des paramètres pharmacocinétiques non constants et, par conséquent, une pharmacocinétique non linéaire du produit. Cependant, cette non-linéarité est généralement faible et limitée aux sujets présentant des taux plasmatiques bas lors de l'administration de faibles doses.

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

Distribution

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

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

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

Biotransformation

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

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

Elimination

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

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

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

Populations de patients particulières

Sujets âgés, insuffisants rénaux/hépatiques

Chez les sujets âgés et les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique, on observe une augmentation des concentrations plasmatiques de paroxétine, qui demeurent cependant dans les limites de celles observées chez les sujets adultes sains.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Hydrogénophosphate de calcium, povidone K30, carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Dioxyde de titane (E171), hypromellose (E464), macrogol 400, polysorbate 80 (E433).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (PVC/PVdC/aluminium) transparentes.
Plaquettes (PVC/PVdC/aluminium) blanches opaques.
Boîtes de 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84 ou 100 comprimés pelliculés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

TEVA SANTE
100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 386 704 7 9 : 14 comprimés sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium) transparentes.
- 34009 347 259 6 8 : 20 comprimés sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium) transparentes.
- 34009 386 697 0 1 : 28 comprimés sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium) transparentes.
- 34009 386 698 7 9 : 30 comprimés sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium) transparentes.
- 34009 386 699 3 0 : 50 comprimés sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium) transparentes.
- 34009 386 700 1 1 : 56 comprimés sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium) transparentes.
- 34009 386 701 8 9 : 60 comprimés sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium) transparentes.
- 34009 386 702 4 0 : 84 comprimés sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium) transparentes.

- 34009 386 703 0 1 : 100 comprimés sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium) transparentes.

- 34009 347 257 3 9 : 14 comprimés sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium) blanches opaques.

- 34009 386 705 3 0 : 20 comprimés sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium) blanches opaques.

- 34009 386 707 6 9 : 28 comprimés sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium) blanches opaques.

- 34009 386 708 2 0 : 30 comprimés sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium) blanches opaques.

- 34009 386 709 9 8 : 50 comprimés sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium) blanches opaques.

- 34009 386 710 7 0 : 56 comprimés sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium) blanches opaques.

- 34009 386 711 3 1 : 60 comprimés sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium) blanches opaques.

- 34009 386 713 6 0 : 84 comprimés sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium) blanches opaques.

- 34009 386 714 2 1 : 100 comprimés sous plaquettes (PVDC/PVC/Aluminium) blanches opaques.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.