

DEROXAT 20mg. Comprimé pelliculé sécable. DEROXAT 20mg/10 ml. Suspension buvable. Chorhydrate de paroxétine.

COMPOSITION :

Pour un comprimé pelliculé sécable :

Paroxétine base (sous forme de chlorhydrate de paroxétine hémihydraté) : 20 mg

Excipients : *Noyau* : hydrogénophosphate de calcium dihydraté, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium.

Pelliculage : OPADRY BLANC YS-1-7003 (hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol 400, poly sorbate 80).

Pour 10 ml de suspension buvable :

Paroxétine base (sous forme de chlorhydrate de paroxétine hémihydraté) : 20 mg

Excipients : polacriline potassique, cellulose dispersible (CL611), propylène glycol, glycérol, sorbitol à 70 % cristallisable, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, citrate de sodium dihydraté, acide citrique anhydre, saccharine sodique, arôme orange (74388-74), arôme citron (74940-74), colorant jaune orangé S (E 110), émulsion de siméticone à 30 % (7-2587), eau purifiée.

FORME(S) PHARMACEUTIQUE(S) :

Comprimé pelliculé sécable et suspension buvable.

DONNÉES CLINIQUES :

Indications thérapeutiques :

Traitement de : Episode dépressif majeur, Troubles Obsessionnels Compulsifs, Trouble Panique avec ou sans agoraphobie, Trouble Anxiété Sociale / Phobie sociale, Trouble Anxiété Généralisée, Etat de stress post-traumatique.

Posologie et mode d'administration :

Il est recommandé d'administrer la paroxétine en une prise journalière, le matin au cours du petit déjeuner.

Les comprimés doivent être avalés plutôt que croqués.

Solution buvable : bien agiter le flacon avant toute utilisation.

EPISODE DEPRESSIF 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. CTJ : 0,91 € pour la dose recommandée

TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS :

La posologie recommandée est de 40 mg par jour. Le traitement sera débuté à la dose de 20 mg par jour, qui pourra être augmentée progressivement par paliers de 10 mg jusqu'à la dose recommandée. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose, jusqu'à un maximum de 60 mg par jour. Les patients souffrant de 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 (cf. Propriétés pharmacodynamiques). CTJ : 1,82 € pour la dose recommandée

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 (cf. Propriétés pharmacodynamiques). CTJ : 1,82 € pour la dose recommandée

TROUBLE 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 (cf. Propriétés pharmacodynamiques). CTJ : 0,91 € pour la dose recommandée

TROUBLE ANXIETE GENERALISE :

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 (cf. Propriétés pharmacodynamiques). CTJ : 0,91 € pour la dose recommandée

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 par semaine, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour. L'utilisation à long terme doit être régulièrement évaluée (cf. Propriétés pharmacodynamiques).

INFORMATIONS GÉNÉRALES :

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

Un arrêt brutal du traitement doit être évité (cf. Mises en garde spéciales et Précautions particulières d'emploi et Effets indésirables). 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 à un rythme plus progressif.

Populations particulières

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

Enfants et adolescents (7-17 ans) : La paroxétine est déconseillée chez l'enfant et l'adolescent, des études cliniques contrôlées ayant montré que la paroxétine était associée à un risque accru de comportement suicidaire et d'hostilité. De plus, l'efficacité de la paroxétine n'a pas été suffisamment démontrée dans ces essais (voir Mises en garde spéciales et Précautions particulières d'emploi et Effets indésirables). *Enfants âgés de moins de 7 ans* : L'utilisation de la paroxétine n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 7 ans. La paroxétine est déconseillée tant que son efficacité et sa sécurité d'emploi n'ont pas été démontrées dans cette tranche d'âge.

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

Contre-indications :

Hypersensibilité connue à la paroxétine ou à l'un des excipients. La paroxétine est contre-indiquée en association aux Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO).

Le traitement avec la paroxétine pourra être initié :

- 2 semaines après l'arrêt d'un traitement par un IMAO non sélectif, ou
- au moins 24 heures après l'arrêt d'un IMAO sélectif (ex : moclobémide)

Respecter un délai d'au moins une semaine entre l'arrêt de la paroxétine et le début du traitement par un IMAO. La paroxétine ne doit pas être utilisée en association avec la thioridazine. En effet, comme les autres inhibiteurs du CYP450 2D6, elle est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de thioridazine (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). L'administration de thioridazine seule peut conduire à un allongement de l'intervalle QTc associé à des arythmies ventriculaires graves telles que torsades de pointe, et à une mort subite.

Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :

Le traitement par la paroxétine doit être initié avec prudence 2 semaines après l'arrêt d'un traitement par IMAO non sélectif ou 24 heures après l'arrêt d'un IMAO sélectif. La dose de paroxétine doit être augmentée progressivement jusqu'à obtention d'une réponse thérapeutique optimale (cf. Contre-indications et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Enfants et adolescents (7-17 ans) : La paroxétine est déconseillée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Au cours des essais cliniques, des comportements suicidaires (tentatives de suicide et pensées suicidaires) et à type d'hostilité (plus particulièrement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés chez les enfants et adolescents traités par la paroxétine que chez ceux

traités par un placebo. De plus, dans ces essais, l'efficacité n'a pas été suffisamment démontrée et les données de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation, et le développement cognitif et comportemental font défaut (cf. Effets indésirables).

Suicide/idées suicidaires : La dépression est associée à une augmentation du risque d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide. Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration pouvant ne survenir qu'après quelques semaines de traitement, voire plus tardivement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à cette amélioration. L'expérience clinique avec tous les traitements antidépresseurs montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement. Les autres troubles psychiatriques dans lesquels la paroxétine est prescrite peuvent également être associés à un risque accru de comportement suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions 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 de pensées suicidaires est accru chez les patients ayant des antécédents de comportement ou de pensées suicidaires, ou chez ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débiter le traitement. Ces patients devront être étroitement surveillés pendant le traitement.

Le risque de comportement suicidaire pourrait être accru chez les jeunes adultes âgés de 18 à 29 ans qui devront donc faire l'objet d'une surveillance particulière lors du traitement.

Les données concernant le risque de comportement suicidaire chez les patients naïfs de traitement sont insuffisantes, mais une surveillance attentive devrait être exercée.

Les patients (et les personnes qui s'occupent d'eux) doivent être avertis de la nécessité de surveiller l'apparition d'idées/comportements suicidaires ou de pensées d'auto-agression, et de s'enquérir immédiatement d'un avis médical le cas échéant.

Akathisie : 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 peuvent survenir lors du traitement par la paroxétine, en particulier lorsque celle-ci est associée à des médicaments sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques. Ces syndromes pouvant menacer le pronostic vital, le traitement par la paroxétine devra être arrêté si de tels effets surviennent (caractérisés par un ensemble de symptômes tels que hyperthermie, rigidité, myoclonies, dysautonomie accompagnée de possibles fluctuations rapides des constantes vitales, modifications 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 (cf. Contre-indications et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

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 (cf. Posologie et mode d'administration).

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'hy pogly cémi ant oral peut s'avérer nécessaire.

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.

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

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

Hyponatrémie : Une hyponatrémie a été rarement rapportée, principalement chez le sujet âgé.

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

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

Hémorragies : Des saignements cutanés tels des ecchymoses et des purpuras ont été rapportés avec les ISRS. D'autres manifestations hémorragiques, telles des hémorragies gastro-intestinales, ont été rapportées.

Le risque 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 (ex : antipsychotiques atypiques tels que la clozapine, les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'aspirine, 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.

Symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement par paroxétine : Les symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement sont fréquents, particulièrement si l'arrêt est brutal (cf. Effets indésirables).

Dans les essais cliniques, des effets indésirables ont été observés lors de l'arrêt du traitement chez 30% des patients traités par la paroxétine contre 20% des patients recevant un placebo.

La survenue de symptômes de sevrage n'est pas synonyme d'addiction ou de dépendance.

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

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

Ils surviennent généralement dans les premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais quelques très rares cas ont été rapportés chez des patients ayant accidentellement sauté une prise. Généralement, ces symptômes sont spontanément résolutifs en 2 semaines même si, chez certaines personnes, ils peuvent se prolonger (2-3 mois, voire plus). Il est donc conseillé de diminuer progressivement la dose de paroxétine sur une période de plusieurs semaines ou mois, selon les besoins des patients (cf. Posologie et mode d'administration : « Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt de la paroxétine »).

Suspension buvable :

Parabens : La suspension buvable de paroxétine contient de l'hydroxybenzoate de méthyle et de propyle (parabens), connus pour entraîner des urticaires, généralement des réactions de type retardé comme des dermatites de contact, mais rarement des réactions immédiates avec bronchospasme.

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

Médicaments sérotoninergiques

Comme avec les autres ISRS, l'association de la paroxétine à des médicaments sérotoninergiques (incluant IMAO, L-tryptophane, triptans, tramadol, linézolide, ISRS, lithium et préparations à base de millepertuis-*Hypericum perforatum*) peut entraîner une majoration des effets de la sérotonine (syndrome sérotoninergique : cf. Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Une attention particulière et une surveillance clinique étroite sont recommandées lorsque ces médicaments sont associés à la paroxétine.

Enzymes du métabolisme : Le métabolisme et la pharmacocinétique de la paroxétine peuvent être modifiés par l'inhibition ou l'induction des enzymes 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 associée à des inducteurs enzymatiques (ex : carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, phénytoïne). Tout ajustement ultérieur de posologie sera basé sur l'effet clinique observé (tolérance et efficacité).

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

Anti-convulsivants : carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium

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

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

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

Anticoagulants oraux : Une interaction pharmacodynamique peut se produire entre la paroxétine et les anticoagulants oraux.

L'administration concomitante de paroxétine avec ces médicaments peut entraîner une augmentation de l'activité anticoagulante et du risque hémorragique. La paroxétine doit donc être utilisée avec prudence chez les patients traités par anticoagulants oraux (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens et acide acétylsalicylique, autres agents antiplaquettaires : Une interaction pharmacodynamique peut se produire entre la paroxétine et les AINS/acide acétylsalicylique. L'administration concomitante de ces médicaments peut augmenter le risque hémorragique (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

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 (ex : antipsychotiques atypiques tels que la clozapine, les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'aspirine, les AINS et les inhibiteurs de la COX-2) ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'anomalies de l'hémostase ou souffrant de pathologies qui les prédisposent aux saignements.

Grossesse et allaitement :

Grossesse :

Les données sur un nombre limité de grossesses exposées à la paroxétine n'indiquent pas de risque accru de malformation congénitale chez le nouveau-né.

La paroxétine ne sera utilisée pendant la grossesse que si elle est strictement nécessaire. Les femmes envisageant ou débutant une grossesse en cours de traitement doivent être engagées à consulter leur médecin. Une interruption brutale du traitement doit être évitée au cours de la grossesse (cf. Posologie et mode d'administration : « Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt de la paroxétine »).

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, hypotonie, hypertonie, hyperréflexie, tremblements, nervosité, irritabilité, léthargie, pleurs permanents, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes peuvent être dus soit à des effets sérotoninergiques, soit à des symptômes de sevrage. Dans la majorité des cas, ces symptômes surviennent immédiatement ou presque après l'accouchement (moins de 24 h).

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 embryofœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (cf. Données de sécurité pré-clinique).

Allaitement :

De faibles quantités de paroxétine sont excrétées dans le lait maternel.

Dans les études publiées, les concentrations sériques des nourrissons allaités étaient indétectables (< 2 ng/ml) ou très faibles (< 4 ng/ml). Aucun signe d'un effet du médicament n'a été observé chez ces nourrissons.

Néanmoins, le traitement par la paroxétine est déconseillé pendant l'allaitement, à moins que les bénéfices attendus chez la mère ne justifient les risques potentiels pour le nourrisson.

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.

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 système organe et fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rares ($< 1/10000$), incluant des observations isolées.

Troubles hématologiques et du système lymphatique. **Peu fréquents** : saignements anormaux, principalement cutanéomuqueux (surtout ecchymoses). **Très rare** : thrombocytopénie.

Troubles du système immunitaire. **Très rare** : réactions allergiques (incluant urticaire et œdème de Quincke).

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition. **Fréquent** : diminution de l'appétit. **Rare** : hyponatrémie. La plupart des cas ont été décrits chez des patients âgés et sont parfois dus à un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH).

Troubles psychiatriques. **Fréquents** : somnolence, insomnie. **Peu fréquents** : confusion, hallucinations.

Rares : réactions maniaques, agitation, anxiété, dépersonnalisation, attaques de panique, akathisie (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Ces symptômes peuvent également être dus à la pathologie sous-jacente.

Troubles du système nerveux. **Fréquents** : sensations vertigineuses, tremblements. **Peu fréquents** : syndromes extrapyramidaux. **Rares** : convulsions. **Très rare** : syndrome sérotoninergique (les symptômes peuvent inclure agitation, confusion, hypersudation, hallucinations, hyperréflexie, myoclonie, frissons, tachycardie et tremblements). Des syndromes extrapyramidaux incluant des dyskinésies bucco-faciales ont été rapportés chez des patients ayant parfois des mouvements anormaux sous-jacents ou chez des patients traités par des neuroleptiques.

Troubles oculaires. **Fréquent** : vision trouble. **Très rare** : glaucome aigu.

Troubles cardiaques. **Peu fréquent** : tachycardie sinusale. **Rare** : bradycardie

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux. **Fréquent** : bâillements

Troubles gastro-intestinaux. **Très fréquents** : nausées. **Fréquents** : constipation, diarrhée, sécheresse buccale. **Très rares** : saignements gastro-intestinaux

Troubles hépato-biliaires. **Rare** : élévation des enzymes hépatiques. **Très rare** : atteintes hépatiques (telles que hépatites, parfois associée à un ictère et/ou une insuffisance hépatocellulaire). Des cas d'élévation d'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.

Troubles cutanés et du tissu sous-cutané. **Fréquent** : hypersudation. **Peu fréquents** : éruption cutanée, prurit. **Très rares** : réactions de photosensibilisation.

Troubles du rein et des voies urinaires. **Peu fréquent** : rétention urinaire

Troubles des organes de reproduction et du sein. **Très fréquent** : dysfonction sexuelle. **Rare** : hyperprolactinémie/galactorrhée. **Très rare** : priapisme.

Troubles musculo-squelettiques. **Rare** : arthralgie, myalgie

Troubles généraux. **Fréquents** : asthénie, prise de poids. **Très rares** : œdèmes périphériques.

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

émotionnelle, irritabilité et troubles visuels. Généralement, ces effets sont d'intensité légère à modérée, et spontanément résolutifs ; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Il est donc recommandé de diminuer progressivement les doses de paroxétine lorsque le traitement n'est plus nécessaire (cf. Posologie et Mode d'administration et Mises en garde spéciales et Précautions particulières d'emploi).

EFFETS INDÉSIRABLES AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES PÉDIATRIQUES. Au cours d'essais cliniques à court terme (jusqu'à 10-12 semaines) chez l'enfant et l'adolescent, les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients traités par la paroxétine, avec une fréquence \geq à 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 effets indésirables observés plus souvent dans le groupe paroxétine comparativement au groupe placebo étaient : diminution de l'appétit, tremblement, hypersudation, hyperkinésie, agitation, labilité émotionnelle (incluant pleurs et fluctuations de l'humeur). Dans les études comportant un schéma d'arrêt progressif du traitement, les symptômes rapportés durant la phase de réduction de posologie ou à l'arrêt du traitement, avec une fréquence \geq à 2 % et au moins double de celle observée dans le groupe placebo étaient : labilité émotionnelle (incluant pleurs, fluctuations de l'humeur, auto-agression, pensées suicidaires et tentative de suicide), nervosité, sensations vertigineuses, nausées et douleurs abdominales (cf. Mises en garde spéciales et Précautions particulières d'emploi).

Surdosage :

Symptômes et signes

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

Lors de surdosage avec la paroxétine, à côté des symptômes mentionnés en rubrique Effets indésirables, les symptômes suivants ont été observés : vomissements, mydriase, fièvre, modifications de la pression artérielle, céphalées, contractions musculaires involontaires, agitation, anxiété et tachycardie. Les patients se sont généralement rétablis sans séquelles sérieuses, même dans les cas où des doses allant jusqu'à 2000 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. Lorsque cela est approprié, l'estomac devra être vidé, soit par induction de vomissements, soit par lavage ou les deux. Le traitement pourra être complété par l'administration répétée de charbon activé, 20 à 30 g toutes les 4 à 6 heures pendant les 24 heures suivant le surdosage. Une surveillance régulière des constantes vitales et une observation étroite des patients sont indiquées.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :

Propriétés pharmacodynamiques :

Groupe pharmaco-thérapeutique : antidépresseur – Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

Code ATC : N06 AB 05

Mécanisme d'action

La paroxétine est un inhibiteur puissant et sélectif de la recapture de la 5-hydroxytryptamine (5HT, sérotonine). Son action antidépressive et son efficacité dans le traitement des Troubles Obsessionnels Compulsifs, du trouble Anxiété Sociale/Phobie Sociale, du trouble Anxiété Généralisée, de l'Etat 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 (D2), 5-HT1 apparentés, 5-HT2 et histaminergiques (H1). Cette absence d'interaction avec les récepteurs post-synaptiques *in vitro* est corroborée par des études *in vivo* qui démontrent l'absence d'effet dépresseur sur le système nerveux central ainsi que de propriétés hypotensives.

Effets pharmacodynamiques

La paroxétine n'altère pas les fonctions psychomotrices et ne potentialise pas les effets déprimeurs 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 entraînant l'inhibition de la recapture de la sérotonine. Ces propriétés activatrices ne sont pas de nature amphétaminique. Les études chez l'animal indiquent que la paroxétine est bien tolérée au niveau cardiovasculaire. Chez le volontaire sain, la paroxétine n'entraîne pas de modification cliniquement significative de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de l'électrocardiogramme. Contrairement aux antidépresseurs qui inhibent la recapture de la noradrénaline, les études indiquent que la paroxétine a une faible propension à inhiber les effets anti-hypertenseurs de la guanéthidine. Dans le traitement des troubles dépressifs, la paroxétine montre une efficacité comparable aux antidépresseurs standards. La paroxétine peut avoir un intérêt thérapeutique chez les patients ne répondant pas aux thérapeutiques standards. La prise matinale de la paroxétine n'a pas d'effet préjudiciable sur la qualité ou la durée du sommeil. De plus, les patients sont susceptibles d'améliorer leur sommeil quand ils répondent au traitement par la paroxétine.

Dose réponse

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

Efficacité à long terme

L'efficacité à long terme de la paroxétine dans la dépression a été démontrée dans une étude de maintien d'efficacité sur 52 semaines (suivant un schéma de type « prévention des rechutes ») : 12 % des patients recevant de la paroxétine (20-40 mg par jour) ont rechuté versus 28 % des patients dans le bras placebo. L'efficacité à long terme de la paroxétine dans les troubles obsessionnels compulsifs a été démontrée par 3 études de maintien d'efficacité sur 24 semaines, de type « prévention des rechutes ». L'une des 3 études a montré une différence significative entre la proportion des rechutes sous paroxétine (38 %) et celle sous placebo (59 %). L'efficacité à long terme de la paroxétine dans le traitement du trouble Panique a été démontrée par une étude de maintien d'efficacité sur 24 semaines de type « prévention des rechutes » : 5 % des patients sous paroxétine (10-40 mg) 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 Anxiété Sociale, du trouble Anxiété Généralisée et de l'Etat de stress post-traumatique n'a pas été suffisamment démontrée.

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 prise de doses uniques plus élevées ou de doses répétées. Il en résulte une augmentation disproportionnée des concentrations plasmatiques, entraînant des paramètres pharmacocinétiques non constants et par conséquent, une cinétique non linéaire du produit. Cependant, cette non linéarité est généralement faible et limitée aux sujets présentant des taux plasmatiques bas lors de l'administration de faibles doses. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont atteintes après 7 à 14 jours de traitement avec les formes à libération immédiate ou prolongée et les paramètres restent stables lors d'un traitement à long terme.

Distribution

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

Environ 95 % de la paroxétine présente est fixée aux protéines plasmatiques aux concentrations thérapeutiques. Aucune corrélation n'a été démontrée entre les concentrations plasmatiques de paroxétine et les effets cliniques observés (effets indésirables et efficacité). Chez l'animal, de faibles quantités passent dans le lait maternel et chez le fœtus.

Métabolisme

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

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

Élimination

L'élimination urinaire de la paroxétine sous forme inchangée représente généralement moins de 2 % de la dose initiale, tandis que celle des métabolites atteint environ 64 %. Environ 36 % de la dose, dont moins de 1 % est sous forme inchangée, est éliminée dans les fèces, probablement par voie biliaire. L'élimination de la paroxétine s'effectue donc presque entièrement sous forme métabolisée. L'élimination des métabolites est biphasique : elle résulte initialement du premier passage hépatique, puis d'une élimination systémique de la paroxétine. La demi-vie d'élimination est variable, mais généralement de 24 heures.

Populations particulières

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

Données de sécurité précliniques :

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

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

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

Les études de toxicité sur la reproduction menées chez le rat ont montré un effet de la paroxétine sur la fertilité des mâles et des femelles. 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.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES :

Durée de conservation :

Comprimé pelliculé : 3 ans

Suspension buvable : 2 ans

Précautions particulières de conservation :

Comprimé pelliculé : à conserver à une température ne dépassant pas + 30° C.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation et l'élimination :

Suspension buvable : Bien agiter le flacon avant toute utilisation.

PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :

Comprimés pelliculés sécables à 20 mg :

Code CIP : 335 253.8 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

Prix : 12,74 €

Code CIP : 560 818.9 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

Suspension buvable à 20 mg/10 ml :

Code CIP : 349 286.0

150 ml de suspension buvable en flacon (verre brun de type III) muni d'un bouchon blanc (PE), fermeture de sécurité enfant, avec godet-doseur (polypropylène) à 4 graduations de 5, 10, 15 et 20 ml.

Prix : 13,62 €

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE :

Liste I

Remboursé Sécurité sociale à 65 %. Agréé pour les collectivités.

Indication Etat de stress post-traumatique non remboursée à la date du 29 juin 2005.

Boîtes de 50 comprimés : Conditionnement hospitalier – Agréé Collect.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET REPRÉSENTANT LOCAL :

Laboratoire GlaxoSmithKline

100, route de Versailles – 78163 Marly-le-Roi Cedex – Tél. : 01.39.17.80.00

Information Médicale : Tél. : 01.39.17.84.44 - Fax : 01.39.17.84.45

DATE D'APPROBATION / RÉVISION :

Juin 2005

Version n° DER1C1_05