

DoZax

Paroxétine

20 mg



DENOMINATION : DOZAX® 20mg, comprimé pelliculé sécable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé sécable contient : Paroxétine 20mg Sous forme de chlorhydrate de paroxétine hémihydraté. Excipients : hydrogénophosphate de calcium dihydraté, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, pelliculage : Opadry blanc (composition : hypromellose, macrogol, dioxyde de titane). **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé sécable, boîte de 30. **DONNEES CLINIQUES :** Indications thérapeutiques : Traitement des épisodes dépressifs majeurs. Troubles Obsessionnels Compulsifs. Troubles Paniques avec ou sans agoraphobie. Troubles Anxiété Sociale / Phobie sociale. Troubles Anxiété Généralisée. Etats de stress post-traumatique. **Posologie et mode d'administration :** Mode d'administration : Voie orale. 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. **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 : 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 par semaine, jusqu'à un maximum de 50 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. 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 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. 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 palier de 10 mg par semaine, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour. L'utilisation à long terme doit être régulièrement évaluée. **Trouble 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. **Etats 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 palier de 10 mg par semaine, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour. L'utilisation à long terme doit être régulièrement évaluée. **Information générale :** Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt de la Paroxétine : Un arrêt brutal du traitement doit être évité. Le schéma utilisé au cours des essais cliniques comportait une interruption progressive de traitement avec diminution de la dose journalière par palier 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. **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 (MAO). Dans des circonstances exceptionnelles, le linéololide (un antibiotique MAO 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. Le traitement avec la paroxétine pourra être instauré : 2 semaines après l'arrêt d'un traitement par un MAO irréversible, ou au moins 24 heures après l'arrêt d'un MAO réversible (ex : moclobémide, linéololide, chlorure de méthylthionium (bleu de méthylène ; agent de marquage préopératoire qui est un MAO non sélectif réversible). Respecter un délai d'au moins une semaine entre l'arrêt de la paroxétine et le début du traitement par un MAO. 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. L'administration de thioridazine seule peut conduire à un allongement de l'intervalle QTc associé à des arythmies ventriculaires graves telles que des torsades de pointe, et à une mort subite. La paroxétine ne doit pas être associée au pimozide. **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 irréversible ou 24 heures après l'arrêt d'un IMAO réversible. La dose de paroxétine doit être augmentée progressivement jusqu'à obtention d'une réponse thérapeutique optimale. Utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans : L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicides et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés aux cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, 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 un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique 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 présentant d'autres troubles psychiatriques. Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débiter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite 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. 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 dose. 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 prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient. 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 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, 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. 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. 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'hyponatrémiéant oral peut s'avérer nécessaire. De plus, des études suggèrent qu'une augmentation de la glycémie peut survenir lors de l'administration concomitante de paroxétine et de pravastatine. 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 peut provoquer 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. 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 et gynécologiques ont été rapportées. Le risque de saignement 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 (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. 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. 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. 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 symptômes 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 et acouphènes), 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 résolus 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. **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 peut entraîner une majoration des effets de la sérotonine (syndrome sérotoninergique). Une attention particulière et une surveillance clinique étroite sont recommandées lorsque ces médicaments sérotoninergiques (incluant L-tryptophane, triptans, tramadol, linéololide, chlorure de méthylthionium (bleu de méthylène), ISRS, lithium, péthidine 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'utilisation en association de paroxétine et d'IMAOs est contre-indiquée en raison du risque de syndrome sérotoninergique. Pimozide : Une augmentation des concentrations de pimozide d'environ 2,5 fois en moyenne a été mise en évidence dans une étude d'interaction entre une faible dose de pimozide (2 mg) et une dose de 60 mg de paroxétine. Cela peut être dû aux propriétés inhibitrices connues de la paroxétine sur le 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. Enzymes du métabolisme : Le métabolisme et la pharmacocinétique de la paroxétine peuvent être modifiés par l'inhibition ou l'induction des enzymes du métabolisme. 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 (ex : carbamazépine, rifampicine, phénytoïne, phénytoïne) ou avec une association fo-samprénavir/ritonavir. Tout ajustement de posologie de la paroxétine (soit après l'instauration du traitement, soit au dé-cours 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 fo-samprénavir/ritonavir : La co-administration d'une association fo-samprénavir/ritonavir à la posologie de 700/100 mg 2 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 fo-samprénavir/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 fo-samprénavir/ritonavir. Il n'y a pas de données disponibles sur les effets à long terme de la co-administration de paroxétine et d'une association fo-samprénavir/ritonavir au-delà de 10 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 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 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 elle. Ces médicaments comprennent certains antidépresseurs tricycliques (clomipramine, nortriptyline et désipramine), les neuroleptiques de type phénothiazine (ex : perphénazine et thioridazine), la rispéridone, l'atomoxetine, 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. 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. 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. 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. 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. 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 hypoglycémisants oraux et/ou de l'insuline peut s'avérer nécessaire chez les patients diabétiques recevant de la paroxétine et de la pravastatine. **Grossesse et allaitement :** Fertilité : Des données chez l'animal ont montré que la paroxétine pourrait affecter la qualité du sperme. 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 ISRSs (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. Grossesse : Quelques études épidémiologiques suggèrent

une augmentation du risque de malformations congénitales, en particulier cardiovasculaires (communication interventriculaire et interauriculaire) chez les enfants de mère traitée par la paroxétine pendant le 1^{er} trimestre de 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. 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, hyperreflexie, 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 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 1000 grossesses. Dans la population générale, le risque d'HTAPP chez le nouveau-né est de 1 à 2 cas pour 1000 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 embryofœtal, l'accouchement ou le développement postnatal. 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. Aucun effet n'étant attendu, l'allaitement est envisageable.

Effets sur la capacité 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 (≥ 1/10), fréquents (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquents (≥ 1/1000, < 1/100), rares (≥ 1/10000, < 1/1000) et très rares (< 1/10000), [incluant des observations isolées]. Troubles hématologiques et du système lymphatique : Peu fréquents : saignements anormaux, principalement cutanéomuqueux (incluant des ecchymoses et des saignements d'origine gynécologique). Très rare : thrombocytopenie. Troubles du système immunitaire : Très rare : réactions allergiques sévères et potentiellement fatales (incluant réactions anaphylactiques 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 : augmentation de la cholestérolémie, diminution de l'appétit. Peu fréquents : une modification du contrôle glycemique a été rapportée chez les patients diabétiques. Rare : hypernatrémie. 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, agitation, rêves anormaux (y compris cauchemars). Peu fréquents : confusion, hallucinations. Rares : réactions maniaques, anxiété, dépersonnalisation, attaques de panique, akathisie. Fréquence indéterminée : idées et comportements suicidaires, agression. Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par la paroxétine ou peu après son arrêt. Des cas d'agression ont été observés lors de l'expérience après la mise sur le marché. Ces symptômes peuvent également être dus à la pathologie sous-jacente. Troubles du système nerveux : Fréquents : sensations vertigineuses, tremblements, céphalées, difficultés de concentration. Peu fréquents : syndromes extrapyramidaux. Rares : convulsions, syndrome des jambes sans repos. Très rare : syndrome sérotoninergique (les symptômes peuvent inclure agitation, confusion, hypersudation, hallucinations, hyperreflexie, 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. Peu fréquent : mydriase. Très rare : glaucome aigu. Troubles de l'oreille et du labyrinthe. Fréquence indéterminée : acouphènes. Troubles cardiaques : Peu fréquent : tachycardie sinusale. Rare : bradycardie. Troubles vasculaires : Peu fréquents : 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 la paroxétine, habituellement chez des patients ayant une hypertension artérielle ou une anxiété préexistante. Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Fréquent : bâillements. Troubles gastro-intestinaux : Très fréquent : nausées. Fréquents : constipation, diarrhée, vomissements, sécheresse buccale. Très rares : saignements gastro-intestinaux. Troubles hépato-biliaires : Rare : élévation des enzymes hépatiques. Très rare : atteintes hépatiques (telles que hépatites, parfois associées 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 cutanées graves (y compris érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell), urticaire, réactions de photosensibilisation. Troubles du rein et des voies urinaires : Peu fréquent : rétention urinaire, incontinence urinaire. Troubles 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. Troubles musculo-squelettiques et systémiques : Rare : arthralgie, myalgie. Des études épidémiologiques, menées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, indiquent une augmentation du risque de fractures chez les patients qui prennent des ISRS et des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme entraînant ce risque n'est pas connu. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquents : asthénie, prise de poids. Très rares : œdèmes périphériques. Symptômes de sevrage après 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 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 effets sont d'intensité légère à modérée et spontanément résolutoires ; 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. Effets indésirables au cours des essais cliniques pédiatriques : Les événements indésirables suivants ont été observés : une augmentation des comportements suicidaires (y compris des tentatives de suicides et des pensées suicidaires), des comportements auto-agressifs et une hostilité plus importante. Des pensées suicidaires et des tentatives de suicide ont été principalement observées dans le cadre d'études cliniques portant sur des adolescents présentant un trouble dépressif majeur. Une hostilité accrue survenait en particulier chez des enfants présentant des troubles obsessionnels compulsifs et principalement chez des enfants de moins de 12 ans. Autres événements observés : diminution de l'appétit, tremblements, transpiration excessive, hyperkinésie, agitation, labilité émotionnelle (y compris pleurs et humeur fluctuante), événements indésirables en relation avec des saignements, principalement au niveau de la peau et des muqueuses. Les événements observés après l'arrêt / la diminution de la paroxétine sont les suivants : labilité émotionnelle (y compris pleurs, modifications de l'humeur, auto-agressivité, pensées suicidaires et tentatives de suicide), nervosité, sensations vertigineuses, nausées et douleurs abdominales. **Surdosage :** Symptômes et signes : Les informations disponibles sur les cas de surdosage à la paroxétine montrent qu'il existe une marge de sécurité importante. Lors de surdosages avec la paroxétine, à côté des symptômes mentionnés précédemment, les symptômes suivants ont été observés : fièvre et contractions musculaires involontaires. 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. 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. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : 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 Anxieux 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), 5HT1 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 dépressur 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 dépressurs de l'éthanol. Comme avec les autres ISRS, la paroxétine entraîne des symptômes de stimulation excessive de récepteurs à la sérotonine lorsqu'elle est administrée chez l'animal ayant reçu au préalable des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) 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. Analyse de la suicidalité chez l'adulte : Une analyse spécifique des études comparant la paroxétine à un placebo chez des adultes présentant des troubles psychiatriques a montré une fréquence de comportement suicidaire plus élevée chez les jeunes adultes (âgés de 18 à 24 ans) traités par paroxétine que chez ceux recevant un placebo (2,19 % vs 0,92 %). Aucune différence de ce type n'a été observée dans les groupes de sujets plus âgés. Chez les adultes présentant un épisode dépressif majeur (tous âges confondus), une augmentation de la fréquence des comportements suicidaires a été observée chez les patients traités par paroxétine, par rapport à ceux recevant un placebo (0,32 % vs 0,05 %) ; tous les événements observés étaient des tentatives de suicide. Cependant, la majorité des tentatives observées sous paroxétine (8 sur 11) concernaient des adultes plus jeunes. 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 termes d'efficacité. Cependant, quelques données cliniques suggèrent que l'augmentation des doses pourrait être bénéfique chez certains patients. Efficacité 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 Anxieux Sociale, du trouble Anxiété Généralisée et de l'Etat de stress post-traumatique n'a pas été suffisamment démontrée. 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 ≥ à % 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 auto-agressifs et hostilité accrue. 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 présentant des 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 ≥ à 2% et au moins double de celle observée dans le groupe placebo étaient : labilité émotionnelle (incluant pleurs, fluctuations de l'humeur, auto-agressivité, pensées suicidaires et tentatives de suicide), nervosité, sensations vertigineuses, nausées et douleurs abdominales. Dans cinq études en groupes parallèles comportant une durée de traitement allant de 8 semaines à 8 mois, des événements indésirables en relation avec des saignements touchant principalement la peau et les muqueuses, ont été observés chez des patients traités par la paroxétine à une fréquence de 1,74%, tandis que leur fréquence dans le groupe traité par placebo était de 0,74%. **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 la 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). 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 % 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 préclinique :** 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 des 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. Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat ont montré que la paroxétine affecte la fertilité chez le mâle et la femelle en réduisant l'indice de fertilité et le taux de grossesse. Chez les rats, une augmentation de la mortalité des jeunes ainsi qu'un retard d'ossification ont été observés. Ces derniers effets sont probablement liés à la toxicité maternelle et ne sont pas considérés comme des effets directs sur le fœtus et/ou le nouveau-né. **DONNEES PHARMACEUTIQUES : Durée de conservation :** 24 mois. **Précautions particulières de conservation :** Conserver à une température inférieure à 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière. Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants. **Nature et contenance du récipient :** Plaquettes en Aluminium/aluminium en boîtes de 30 comprimés pelliculés sécables. **Mode d'emploi :** Voie orale. **Condition de délivrance :** Liste I. **Présentation :** Boîte de 30 comprimés pelliculés sécables. **Numéro d'identification administrative :** 1716A 095/263. **Titulaire de la décision d'enregistrement :** Biopharm Spa, 18, Rue de zone industrielle, Route de la gare, Haouche Mehieddine, Réghaia, Alger, Algérie.