RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SEROXAT 20 mg comprimés pelliculés
SEROXAT 30 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg ou 30 mg de paroxétine (sous forme de chlorhydrate de paroxétine hémihydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé à 20 mg
Comprimé blanc, pelliculé, de forme ovale biconvexe, portant la mention 'SEROXAT 20' ou '20' d'un côté et une barre de cassure de l'autre.
Le comprimé à 20 mg peut être divisé en doses égales si nécessaire.

Comprimé à 30 mg
Comprimé bleu, pelliculé, de forme ovale biconvexe, portant la mention 'SEROXAT 30' ou '30' d'un côté et une barre de cassure de l'autre. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas 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
- Trouble de stress post-traumatique

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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 dans les 3 à 4 semaines après l'initiation du traitement et par la suite si cela est jugé cliniquement justifié. Chez certains patients, ayant une réponse insuffisante à 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 de garantir l'absence de symptômes résiduels.

TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS
La posologie recommandée est de 40 mg par jour. Les patients devront commencer leur traitement avec 20 mg par jour et cette dose peut être augmentée progressivement par paliers de 10 mg jusqu'à la dose recommandée. Dans le cas où une réponse insuffisante serait observée après plusieurs semaines de traitement avec la dose recommandée, certains patients peuvent bénéficier 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 de garantir l'absence de symptômes résiduels. Cette période peut durer plusieurs mois voire plus longtemps (voir rubrique 5.1).

TROUBLE PANIQUE
La posologie recommandée est de 40 mg par jour. Les patients devront commencer leur traitement avec 10 mg par jour et cette dose peut 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, qui survient généralement précocement dans le traitement de ce trouble. Dans le cas où une réponse insuffisante serait observée après plusieurs semaines de traitement avec la dose recommandée, certains patients peuvent bénéficier 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 de garantir l'absence de symptômes résiduels. Cette période peut durer plusieurs mois, voire plus longtemps (voir rubrique 5.1).

TROUBLE D'ANXIETE SOCIALE/PHOBIE SOCIALE
La posologie recommandée est de 20 mg par jour. Dans le cas où une réponse insuffisante serait observée après plusieurs semaines de traitement avec la dose recommandée, certains patients peuvent bénéficier 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'ANXIETE GENERALISEE
La posologie recommandée est de 20 mg par jour. Dans le cas où une réponse insuffisante serait observée après plusieurs semaines de traitement avec la dose recommandée, certains patients peuvent bénéficier 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 DE STRESS POST-TRAUMATIQUE
La posologie recommandée est de 20 mg par jour. Dans le cas où une réponse insuffisante serait observée après plusieurs semaines de traitement avec la dose recommandée, certains patients peuvent bénéficier 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 (voir rubrique 5.1).

SYMPTOMES DE SEVRAGE OBSERVES LORS DE L'ARRET DE LA PAROXETINE
Un arrêt brutal du traitement doit être évité (voir rubriques 4.4, 4.8). Le schéma dégressif de la paroxétine utilisé au cours des essais cliniques prévoyait une interruption progressive de traitement avec diminution de la dose journalière par paliers de 10 mg chaque semaine.
Si des symptômes entraînant une gêne insupportable pour le patient devaient survenir lors de la diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, la reprise de la dose précédemment prescrite pourra être envisagée. Le médecin pourra ensuite continuer à diminuer la dose à un rythme plus progressif.

Enfants et adolescents (7-17 ans) :
La paroxétine n'est pas indiquée chez l'enfant et l'adolescent ; en effet, des études cliniques contrôlées ont 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 rubriques 4.4, 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 ne doit pas être utilisée tant que son efficacité et sa sécurité d'emploi n'ont pas été démontrées dans cette tranche d'âge.

Population âgée :
Une augmentation des concentrations plasmatiques de paroxétine est observée chez les personnes âgées mais ces concentrations demeurent cependant dans les limites de celles observées chez les patients plus jeunes. La dose initiale sera celle utilisée 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.

Insuffisance hépatique/rénale :
Une augmentation des concentrations plasmatiques de paroxétine est observée chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ainsi que chez l'insuffisant hépatique. De ce fait, la posologie doit être limitée à l'utilisation des doses les plus faibles dans la fourchette thérapeutique.

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.

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 situations exceptionnelles, le linézolide (un antibiotique et un inhibiteur réversible et non sélectif de la IMAO) peut être administré en association avec la paroxétine à condition de disposer des moyens nécessaires pour surveiller étroitement les symptômes du syndrome sérotoninergique et pour suivre la tension artérielle (voir rubrique 4.5).

Le traitement avec la paroxétine pourra être initié :

- 2 semaines après l'arrêt d'un traitement par un IMAO non réversible, ou
- au moins 24 heures après l'arrêt d'un IMAO réversible (p. ex. : moclobémide, linézolide, chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène, un agent de visualisation préopératoire qui est un IMAO réversible et non sélectif.))

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 du thioridazine ou du 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 d'un traitement par IMAO non réversible ou 24 heures après l'arrêt d'un IMAO réversible. La dose de paroxétine doit être augmentée progressivement jusqu'à ce qu'une réponse thérapeutique optimale soit obtenue (voir rubriques 4.3, 4.5).

Population pédiatrique
L'utilisation de la paroxétine est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaires (tentatives de suicide et pensées 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/pensées suicidaires ou aggravation clinique
La dépression est associée à une augmentation du risque de pensées suicidaires, d'autodestruction et de suicide (évènements en relation avec le suicide). Ce risque persiste jusqu'à la survenue d'une rémission significative. L'amélioration pouvant ne survenir qu'après les premières semaines de traitement ou plus, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter au stade précoce de la guérison.

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

On sait que le risque de tentative de suicide ou de pensée suicidaire est accru chez les patients ayant des antécédents d'évènements en relation avec le suicide ou des pensées suicidaires, ou chez ceux manifestant un niveau d'idées suicidaires significatif avant de débuter le traitement. Ces patients devront être étroitement surveillés pendant le traitement. Une méta-analyse d'études cliniques contrôlées par placebo sur l'administration d'antidépresseurs à des patients adultes souffrant de troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement suicidaire sous antidépresseur par rapport au placebo chez les patients en dessous de 25 ans (voir rubrique 5.1).

Les patients, en particulier les patients à risque élevé, doivent être étroitement surveillés lors d'un traitement médicamenteux, surtout au début du traitement et après des modifications de la dose. Les patients (et les personnes qui s'occupent d'eux) doivent être avertis de la nécessité d'une surveillance en cas d'aggravation clinique, de comportements suicidaires et de modifications inhabituelles du comportement. Dans ce cas, un avis médical doit être demandé sans délai.

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 s'asseoir ou de se tenir debout calmement associée en général avec une détresse subjective. 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 des événements de type 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 événements surviennent (caractérisés par un ensemble de symptômes comme hyperthermie, rigidité, myoclonies, instabilité du système nerveux autonome accompagnée de possibles fluctuations rapides des signes vitaux, modification de l'état psychique incluant confusion, irritabilité, agitation extrême évoluant vers un délire et un coma). Un traitement symptomatique de support 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, 4.5).

Episode maniaque
Comme 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 ayant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

Diabète
Chez les patients diabétiques, le traitement par ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine) peut altérer le contrôle de la glycémie. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de l'insuline et/ou de l'hypoglycémiant oral. En outre, certaines études suggèrent que l'administration concomitante de paroxétine et de pravastatine pourrait augmenter les taux de glycémie (voir rubrique 4.5).

Epilepsie
Comme d'autres antidépresseurs, la paroxétine doit être utilisée avec prudence 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
Il existe peu de données cliniques sur l'administration concomitante de la paroxétine avec l'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 souffrant de pathologies cardiaques.

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

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

Hyponatrémie
Une hyponatrémie a été rarement rapportée, principalement chez le sujet âgé. Une attention particulière devra être portée aux patients présentant un risque d'hyponatrémie p. ex. : associations médicamenteuses et 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 que des hémorragies gastro-intestinales et gynécologiques, ont été rapportées. Les patients âgés peuvent présenter un risque accru d'événements hémorragiques non liés à des menstruations.

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

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 (p. ex. : les 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).

Interaction avec le tamoxifène
La paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, peut entraîner une diminution des concentrations d'endoxifène, l'un des principaux métabolites actifs du tamoxifène. C'est pourquoi la paroxétine sera, si possible, évitée au cours d'un traitement par le tamoxifène (voir rubrique 4.5).

Symptôme 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 (voir rubrique 4.8). Dans les essais cliniques, les effets indésirables observés lors de l'arrêt du traitement sont survenus chez 30 % des patients traités par la paroxétine contre 20 % des patients recevant un placebo. La survenue de symptômes de sevrage doit être distinguée de l'addiction ou de la dépendance.

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

Des sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies, sensations à type de décharge électrique et acouphène), troubles du sommeil (incluant rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées, tremblement, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels ont été rapportés. Généralement, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée ; cependant, ils peuvent être d'intensité 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 omis de prendre une dose. Généralement, ces symptômes sont spontanément résolutifs en deux semaines même si, chez certaines personnes, ils peuvent se prolonger (deux - trois 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).

Dysfonction sexuelle
Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) pourraient causer des symptômes de dysfonction sexuelle (voir rubrique 4.8). Des cas de dysfonction sexuelle dont les symptômes se sont prolongés malgré l'arrêt du traitement par des ISRS ont été rapportés.

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

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

Médicaments sérotoninergiques
Comme avec les autres ISRS, l'association de la paroxétine à des médicaments sérotoninergiques peut entraîner une majoration des effets de la sérotonine (syndrome sérotoninergique : voir rubrique 4.4). En cas d'association de médicaments sérotoninergiques (tels que L-tryptophane, triptans, tramadol, linézolide, chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène)), ISRS, lithium, péthidine, buprénorphine et préparations à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*) et de paroxétine, la prudence est recommandée et un suivi clinique plus étroit est nécessaire. La prudence est également de mise avec le fentanyl, utilisé en anesthésie générale ou comme traitement de la douleur chronique. L'utilisation concomitante de paroxétine et d'IMAO est contre-indiquée en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.3).

Pimozide
Une augmentation d'en moyenne 2,5 fois des niveaux en pimozide a été démontrée lors d'une étude avec une dose unique et faible de pimozide (2 mg) en co-administration avec 60 mg de paroxétine. Cette augmentation peut être expliquée par les propriétés inhibitrices de CYP2D6 de la paroxétine. Vu le faible index thérapeutique du pimozide et sa capacité connue à prolonger l'intervalle QT, la prise concomitante de pimozide et de paroxétine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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

Enzymes du métabolisme des médicaments
Le métabolisme et la pharmacocinétique de la paroxétine peuvent être modifiés par l'inhibition ou l'induction des enzymes la métabolisant.
Lorsque la paroxétine est administrée avec un inhibiteur enzymatique connu de son métabolisme, les doses les plus faibles seront utilisées.

Aucun ajustement initial de dose n'est nécessaire lorsque la paroxétine est utilisée en association avec des inducteurs enzymatiques connus (p. ex. : carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, phénytoïne) ou fosamprénavir/ritonavir. Tout ajustement de posologie de la paroxétine (en initiation de traitement ou suite à l'arrêt d'un inducteur enzymatique) doit se faire après évaluation de l'effet clinique (tolérance et efficacité).

Bloqueurs neuromusculaires
Les ISRS peuvent réduire l'activité de la cholinestérase plasmatique, ce qui entraîne une prolongation de l'action de blocage neuromusculaire du mivacurium et du suxaméthonium.

Fosamprénavir/ritonavir
La co-administration de fosamprénavir/ritonavir 700/100 mg 2 fois par jour, avec la paroxétine 20 mg par jour, chez des volontaires sains pendant 10 jours, a significativement diminué le taux plasmatique de paroxétine d'environ 55 %. Lors de la co-administration avec la paroxétine, les taux plasmatiques de fosamprénavir/ritonavir étaient similaires aux valeurs de référence des autres études, indiquant que la paroxétine n'avait pas d'effet significatif sur le métabolisme de fosamprénavir/ritonavir. Il n'y a pas de données disponibles sur les effets à long terme de la co-administration de paroxétine et fosamprénavir/ritonavir au-delà de 10 jours.

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

Anticonvulsivants : 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 les autres antidépresseurs, incluant d'autres ISRS, la paroxétine inhibe le cytochrome P450 hépatique CYP2D6. L'inhibition de ce cytochrome peut entraîner l'augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments associés métabolisés par celui-ci. Ceci concerne certains antidépresseurs tricycliques (p. ex. : clomipramine, nortriptyline et désipramine), les neuroleptiques de type phénothiazine (p. ex. : perphénazine et thioridazine, voir rubrique 4.3 et le paragraphe « Médicaments qui allongent l'intervalle QT » à la rubrique 4.5 ci-dessus), la rispéridone, l'atomoxétine, certains antiarythmiques de type 1c (p. 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 le cas d'insuffisance cardiaque, en raison d'un index thérapeutique étroit du métoprolol dans cette indication.

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

Alcool
Comme avec les autres médicaments 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 la 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 (voir rubrique 4.4).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens et acide acétylsalicylique, et autres agents antiplaquettaires
Une interaction pharmacodynamique peut se produire entre la paroxétine et les AINS/acide acétylsalicylique. L'administration concomitante de ces médicaments peut conduire à un risque hémorragique accru (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 (p. ex. : les 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.

Pravastatine
Certaines études ont observé une interaction entre la paroxétine et la pravastatine, suggérant que l'administration concomitante de paroxétine et de pravastatine pourrait entraîner l'augmentation des taux de glucose dans le sang. Chez les patients diabétiques recevant à la fois de la paroxétine et de la pravastatine, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des hypoglycémiants oraux et/ou de l'insuline (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Certaines études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de malformations congénitales, en particulier cardiovasculaires (p. ex. : déficits du septum ventriculaire et auriculaire) en relation avec la prise de paroxétine au cours du premier trimestre de la grossesse. Le mécanisme n'est pas connu. Ces données semblent indiquer que le risque de donner naissance à un enfant présentant une anomalie cardiovasculaire après exposition maternelle à la paroxétine est inférieur à 2/100, comparativement à la fréquence attendue d'environ 1/100 de ce type d'anomalies dans la population générale.

La paroxétine ne sera utilisée pendant la grossesse que si elle est strictement nécessaire. Le médecin prescripteur devra envisager de choisir d'autres traitements chez la femme enceinte ou qui a l'intention de le devenir. Une interruption brutale du traitement doit être évitée lors 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/IRSNA dans le mois précédant la naissance (voir rubriques 4.4, 4.8).

Les nouveau-nés devront rester sous observation 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 l'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 ont été observés immédiatement ou peu après l'accouchement (moins de 24h).

Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, particulièrement à la fin de la grossesse pourrait augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né. Ce risque a été observé chez environ cinq cas pour 1000 grossesses. Dans la population générale, il survient un à deux cas d'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né 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 embryo/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

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 nanogrammes/ml) ou très faibles (< 4 nanogrammes/ml) et aucun signe d'un effet du médicament n'a été observé chez ces nourrissons. Vu qu'il n'y a pas d'effets anticipés, l'allaitement peut être envisagé.

Fertilité
Les résultats d'études chez l'animal ont montré que la paroxétine peut affecter la qualité du sperme (voir rubrique 5.3). Les données *in vitro* provenant de matériel humain semblent indiquer un certain effet sur la qualité du sperme ; cependant, des rapports portant sur l'utilisation humaine de certains ISRS (y compris la paroxétine) montrent que l'effet sur la qualité du sperme est réversible. Jusqu'à présent, aucune conséquence sur la fertilité humaine n'a été observée.

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

L'expérience clinique a montré qu'un traitement par la paroxétine ne s'accompagne ni d'une altération des fonctions cognitives ni d'une atteinte des fonctions psychomotrices. Néanmoins, comme avec tout médicament psychoactif, les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines doivent être avertis des risques éventuels attachés à l'emploi de ce type de médicament.

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 énumérés ci-dessous peuvent diminuer en intensité et en fréquence au cours du traitement et n'entraînent généralement pas l'arrêt du traitement. Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 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 de la peau et des muqueuses (notamment ecchymoses et saignements gynécologiques), leucopénie.
Très rare : thrombocytopénie.

Affections du système immunitaire
Très rare : réactions allergiques graves et potentiellement fatales (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 du taux de cholestérol, diminution de l'appétit.
Peu fréquent : une altération du contrôle de la glycémie a été rapportée chez les 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 au 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 suicidaires, comportement suicidaire, agressivité, bruxisme.

On a rapporté des cas d'idées suicidaires et de comportement suicidaire au cours d'un traitement par la paroxétine ou dans les suites immédiates de l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).
Des cas d'agressivité ont été observés lors de l'expérience après la mise sur le marché.

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

Affections du système nerveux
Fréquent : sensations vertigineuses, tremblements, céphalées, diminution de la concentration.
Peu fréquent : syndromes extrapyramidaux.
Rare : convulsions, syndrome des jambes sans repos.
Très rare : syndrome sérotoninergique (les symptômes peuvent inclure agitation, confusion, diaphorèse, hallucinations, hyperréflexie, myoclonie, frissons, tachycardie et tremblements).
Des syndromes extra-pyramidaux incluant des dystonies oro-faciales ont été rapportés chez des patients ayant parfois des troubles sous-jacents des mouvements 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 : acouphène.

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 la paroxétine, habituellement chez des patients ayant une hypertension artérielle ou une anxiété préexistante.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Fréquent : bâillements.

Affections gastro-intestinales
Très fréquent : nausées.
Fréquent : constipation, diarrhée, vomissements, sécheresse buccale.
Très rare : saignements gastro-intestinaux.
Fréquence indéterminée : colite microscopique.

Affections hépatobiliaires
Rare : élévation des enzymes hépatiques.
Très rare : atteintes hépatiques (telles que hépatites, parfois associées à un ictère et/ou 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 rapportées 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 (incluant érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), urticaire, réactions de photosensibilité.

Affections 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 fracture chez les patients qui prennent des ISRS et des antidépresseurs tricycliques. On ne connaît pas le mécanisme entraînant ce risque.

Affections du rein et des voies urinaires
Peu fréquent : rétention urinaire, incontinence urinaire.

Affections des organes de reproduction et du sein
Très fréquent : dysfonction sexuelle.
Rare : hyperprolactinémie/galactorrhée, troubles menstruels (notamment ménorragie, métrorragie, aménorrhée, retard de règles et règles irrégulières).
Très rare : priapisme.
Fréquence indéterminée : hémorragie du post-partum*
*Cet événement a été rapporté pour la classe thérapeutique des ISRS et IRSNA (voir rubriques 4.4, 4.6).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Fréquent : asthénie, prise de poids.
Très rare : œdème périphérique.

SYMPTOMES DE SEVRAGE A L'ARRET DU TRAITEMENT PAR LA PAROXETINE
Fréquent : sensations vertigineuses, troubles sensoriels, troubles du sommeil, anxiété, céphalées.
Peu fréquent : agitation, nausées, tremblements, confusion, hypersudation, instabilité émotionnelle, troubles visuels, palpitations, diarrhées, irritabilité.

L'arrêt du traitement par la paroxétine (particulièrement quand il est brutal) entraîne fréquemment des symptômes de sevrage. Sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies, sensations à type de décharge électrique et acouphène), troubles du sommeil (incluant rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées, tremblements, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels ont été rapportés.

Généralement, ces événements 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 la dose de paroxétine lorsque le traitement n'est plus nécessaire (voir rubrique 4.2, 4.4).

EFFETS INDESIRABLES AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES PEDIATRIQUES
Les évènements indésirables suivants ont été observés :
Une augmentation des comportements suicidaires (y compris des tentatives de suicides et des pensées suicidaires), des comportements autodestructeurs et une augmentation de l'hostilité. Des pensées suicidaires et des tentatives de suicide ont été principalement observées dans le cadre d'études cliniques portant sur des adolescents souffrant d'un trouble dépressif majeur. L'augmentation de l'hostilité survenait en particulier chez des enfants souffrant de troubles obsessionnels compulsifs et de façon spécifique chez des enfants en dessous de 12 ans.

Parmi les autres évènements observés, on note une diminution de l'appétit, des tremblements, une transpiration excessive, de l'hyperkinétisme, de l'agitation, une labilité émotionnelle (y compris des pleurs et des modifications de l'humeur), des évènements indésirables en relation avec des saignements, principalement au niveau de la peau et des muqueuses.

Les évènements observés après l'arrêt / la diminution de la paroxétine sont les suivants : labilité émotionnelle (y compris pleurs, modifications de l'humeur, autodestruction, pensées suicidaires et tentatives de suicide), nervosité, vertiges, nausées et douleurs abdominales (voir rubrique 4.4).

Voir la rubrique 5.1 pour de plus amples informations sur les études 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 :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 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 surdosages avec la paroxétine ont été rapportés, en plus des symptômes mentionnés à la rubrique 4.8, les symptômes fièvre et contractions musculaires involontaires. Les patients se sont généralement rétablis sans séquelles sérieuses, même dans les cas où des doses supérieures à 2000 mg avaient été prises, seules. Des événements tels que coma ou modifications de l'ECG ont été rapportés occasionnellement, très rarement fatals, mais étaient généralement associés à la prise concomitante d'autres médicaments psychotropes, avec ou sans alcool.

Traitement
Il n'existe pas d'antidote spécifique connu.

Le traitement est celui généralement utilisé dans la prise en charge d'un 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 la paroxétine. Une surveillance fréquente des signes vitaux et une observation étroite du patient sont indiquées. La prise en charge du patient devra se faire en fonction des indications cliniques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antidépresseur - inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine Code ATC : N06A B05

Mécanisme d'action
La paroxétine est un inhibiteur puissant et sélectif 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, du trouble 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 reliée 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 liaison 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 de propriétés hypotensives et dépressives sur le système nerveux central.

Effets pharmacodynamiques
La paroxétine ne modifie pas les fonctions psychomotrices et ne potentialise pas les effets dépresseurs de l'éthanol.

Comme les autres ISRS, la paroxétine entraîne des symptômes de stimulation excessive des récepteurs de 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 les électrocardiogrammes montrent que la paroxétine a une faible activité activatrice à des doses généralement supérieures à celles utilisées pour provoquer 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 sujet sain, la paroxétine n'a pas entraîné de modification cliniquement significative de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de l'électrocardiogramme. Dans une étude C-QT non contrôlée et en ouvert menée chez 38 sujets sains, aucun allongement de l'intervalle QTc n'a été observé en réponse à des doses thérapeutiques de paroxétine (20 mg, 40 mg ou 60 mg). Les doses de contrôle suprathérapeutiques n'ont pas été étudiées.

Contrairement aux antidépresseurs qui inhibent la recapture de la noradrénaline, les études indiquent que la paroxétine a une faible propension à inhiber les effets antihypertenseurs 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 thérapies 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 essais contrôlés par placebo menés sur la paroxétine chez les adultes souffrant de troubles psychiatriques a montré une augmentation de la fréquence du comportement suicidaire chez les adultes jeunes (18 - 24 ans) traités par la paroxétine par rapport au placebo (2,19 % contre 0,92 %). Dans les tranches d'âge plus élevées, une augmentation de ce type n'a pas été observée. Chez l'adulte souffrant de troubles dépressifs majeurs (tous âges confondus), il y avait une augmentation de la fréquence du comportement suicidaire chez les patients traités par la paroxétine, par rapport au placebo (0,32 % contre 0,05 %) ; tous les évènements étaient des tentatives de suicide. La majorité de ces tentatives sous paroxétine (8 sur 11) se sont produites chez des adultes jeunes (voir rubrique 4.4).

Dose réponse
Dans les études à doses fixes, il existe une courbe de dose-réponse aplatie, suggérant qu'il n'y a pas d'avantage d'utiliser des doses supérieures aux doses recommandées en termes d'efficacité. Cependant, il existe des données cliniques suggérant que l'augmentation des doses peut 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 maintenance sur 52 semaines dont l'objectif était la prévention des rechutes : 12 % des patients recevant de la paroxétine (20 - 40 mg par jour) ont rechuté comparativement à 28 % dans le bras placebo.

L'efficacité à long terme de la paroxétine dans les troubles obsessionnels compulsifs a été démontrée par 3 études de maintenance sur 24 semaines, dont l'objectif était la prévention des rechutes. L'une des 3 études a permis de mettre en évidence une différence significative entre la proportion des rechutes sous paroxétine (38 %) comparée à celle sous placebo (59 %).

L'efficacité à long terme de la paroxétine dans le traitement du trouble panique a été démontrée grâce à une étude de maintenance sur 24 semaines, dont l'objectif était la prévention des rechutes : 5 % des patients sous paroxétine (10 - 40 mg) ont rechuté comparativement à 30 % sous placebo. Ceci a été confirmé dans une étude de maintenance sur 36 semaines.

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

Effets indésirables observés dans le cadre d'études cliniques pédiatriques
Les effets indésirables suivants ont été observés dans le cadre d'essais cliniques à court terme (maximum 10 à 12 semaines) menés chez des enfants et des adolescents traités par la paroxétine, avec une fréquence d'au moins 2 % et une survenue 2 fois plus fréquente que dans le groupe placebo : augmentation des comportements de type suicidaire (y compris des tentatives de suicide et des pensées suicidaires), comportements d'autodestruction et augmentation de l'hostilité. Les pensées suicidaires et les tentatives de suicide ont été principalement observées dans des essais cliniques portant sur des adolescents souffrant d'un trouble dépressif majeur. L'hostilité survenait en particulier chez des enfants souffrant de troubles obsessionnels compulsifs, et de façon spécifique chez des enfants en dessous de 12 ans. Les autres effets indésirables observés plus fréquemment dans le groupe paroxétine que dans le groupe placebo étaient les suivants : diminution de l'appétit, tremblements, sudation, hyperkinétisme, agitation, labilité émotionnelle (y compris pleurs et modifications de l'humeur).

Dans des études ayant utilisé un schéma de diminution progressive de la dose, les symptômes signalés pendant la phase de diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement avec une fréquence d'au moins 2 % et au moins 2 fois plus fréquents que dans le groupe placebo étaient les suivants : labilité émotionnelle (y compris pleurs et modifications de l'humeur, autodestruction, pensées suicidaires et tentatives de suicide), nervosité, vertiges, nausées et douleurs abdominales (voir rubrique 4.4).

Dans cinq études à groupes parallèles avec une durée de traitement allant de 8 semaines à 8 mois, des évènements indésirables en relation avec des saignements ont été observés, principalement au niveau de la peau et des muqueuses, chez des patients traités par la paroxétine, à une fréquence de 1,74 %, par rapport à 0,74 % dans le groupe traité par placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
La paroxétine est bien absorbée après administration orale et subit un effet de premier passage hépatique. En raison de cet effet de premier passage, la quantité de paroxétine présente dans la circulation systémique est inférieure à celle absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal. Une saturation partielle de l'effet de premier passage et une diminution de la clairance plasmatique surviennent quand l'exposition de l'organisme au produit augmente suite à 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 se limite aux sujets ayant 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 contrôlée et les paramètres restent stables lors d'un traitement à long terme.

Distribution
La paroxétine est 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 l'élimination des métabolites en représente 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 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

Population âgée et insuffisants rénaux/hépatiques
Chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux sévères et les insuffisants hépatiques, une augmentation des concentrations plasmatiques de paroxétine peut survenir. Elles demeurent cependant dans les limites de celles observées chez les patients adultes sains.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicologie ont été conduites chez des singes rhésus et chez des rats albinos ; chez 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 six fois plus élevées que les 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 d'une batterie de tests réalisés *in vitro* et *in vivo*.

Des études toxicologiques portant sur la reproduction chez le rat ont montré que la paroxétine affecte la fertilité des mâles et des femelles en réduisant l'indice de fertilité et le taux de grossesse. Chez le rat, une augmentation de la mortalité des petits et des retards de l'ossification ont été observés. Ces effets étaient probablement liés à une toxicité maternelle et ne sont pas considérés comme des effets directs sur le fœtus ou le nouveau-né.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimés pelliculés à 20 mg

- Noyau :
- Hydrogénophosphate de calcium dihydraté (E341)
- Carboxyméthylamidon sodique (type A)
- Stéarate de magnésium (E470b).
- Pelliculage :
- Hypromellose (E464)
- Macrogol 400
- Polysorbate 80 (E433)
- Dioxyde de titane (E171).

Comprimés pelliculés à 30 mg

- Noyau :
- Hydrogénophosphate de calcium dihydraté (E341)
- Carboxyméthylamidon sodique (type A)
- Stéarate de magnésium (E470b)
- Pelliculage :
- Hypromellose (E464)
- Macrogol 400
- Polysorbate 80 (E433)
- Dioxyde de titane (E171)
- Carmin d'indigo (E132).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Comprimés pelliculés à 20 et 30 mg : 3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Comprimés pelliculés à 20 et 30 mg :
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés à 20 mg.
Plaquettes avec sécurité enfant constituées de chlorure de polyvinyle (PVC) opaque adhérent à une feuille de papier aluminium laminée. Des récipients en plastique (flacons) en polypropylène avec bouchon en polyéthylène peuvent également être utilisés.
Présentations : 50 x 1 comprimé ou 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 250 et 500
comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Comprimés à 30 mg.
Plaquettes avec sécurité enfant constituées de chlorure de polyvinyle (PVC) opaque adhérent à une feuille de papier aluminium laminée. Des récipients en plastique (flacons) en polypropylène avec bouchon en polyéthylène peuvent également être utilisés.
Présentations : 28, 30, 56 et 60 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SEROXAT 20 mg comprimés pelliculés :
Plaquettes en PVC/Al BE159774; LU: 2011041083 - NN 0775031 (4 comprimés) - 0775044 (10 comprimés) - 0775058 (14 comprimés) - 0775061 (20 comprimés) - 0187137 (28 comprimés) - 0775075 (30 comprimés) - 0775089 (50 comprimés) - 0330474 (56 comprimés) - 0775092 (60 comprimés) - 0775108 (98 comprimés) - 0775111 (100 comprimés) - 0775609 (250 comprimés) - 0775612 (500 comprimés)
Flacons BE285354; LU: 2011041083 - NN 0775397 (4 comprimés) - 0775402 (10 comprimés) - 0775416 (14 comprimés) - 0775433 (20 comprimés) - 0775451 (28 comprimés) -0775464 (30 comprimés) - 0775478 (50 comprimés) - 0775495 (56 comprimés) - 0775514 (60 comprimés) - 0775559 (98 comprimés) - 0775562 (100 comprimés) - 0775576 (250 comprimés) - 0775593 (500 comprimés)

SEROXAT 30 mg comprimés pelliculés :
Plaquettes en PVC/Al BE285363; LU: 2011041084 - NN 0309632 (28 comprimés) -0775867 (30 comprimés) - 0330491 (56 comprimés) - 0775871 (60 comprimés)
Flacons BE285372; LU: 2011041084 - NN 0776007 (28 comprimés) - 0776024 (30 comprimés) - 0776041 (56 comprimés) - 0776069 (60 comprimés)

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

Date de première autorisation :
SEROXAT 20 mg comprimés pelliculés :
Plaquette en PVC/Al 17/12/1992 - 29/09/2010
Flacons 26/06/2006 - 29/09/2010
SEROXAT 30 mg comprimés pelliculés :
Plaquette en PVC/Al 26/06/2006 - 29/09/2010
Flacons 26/06/2006 - 29/09/2010

Date de dernier renouvellement : 27/09/2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/10/2025