



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 février 2018

paroxetine (mésilate)

DIVARIUS 20 mg, comprimé pelliculé sécable

B/14 (CIP : 3400936011250)

B/28 (CIP : 3400936011311)

Laboratoire CHIESI SAS

Code ATC	N06AB05 (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement de : <ul style="list-style-type: none">• Episode dépressif majeur,• Troubles Obsessionnels Compulsifs,• Trouble Panique avec ou sans agoraphobie,• Trouble Anxiété Sociale / Phobie sociale,• Trouble Anxiété Généralisée,• Etat de stress post-traumatique. Divarius est indiqué chez les adultes. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 30/10/2002 Rectificatifs du RCP le 03/07/2017 : rubriques 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 5.1 Revue des données disponibles concernant le risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés in utero à un ISRS ou un IRSNA - PRAC Novembre 2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2017 N Système nerveux central N06 Psychoanaleptiques N06A Antidépresseurs N06AB Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine N06AB05 Paroxétine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 23/05/2013.

Cette spécialité a le même principe actif, le même dosage et la même voie d'administration que la spécialité de référence DEROXAT 20 mg, comprimé pelliculé sécable.

Dans son dernier avis de renouvellement du 20 mars 2013, la Commission a considéré que le SMR de DIVARIUS restait important dans les indications suivantes :

- épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés),
- troubles obsessionnels compulsifs,
- prévention des attaques de paniques avec ou sans agoraphobie,
- trouble anxiété généralisée,
- état de stress post-traumatique.

Le SMR restait modéré dans le trouble anxiété sociale/phobie sociale.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement de:

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

Divarius est indiqué chez les adultes. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées :

4.1.1 Episode dépressif majeur

- la revue systématique Cochrane de Purgato¹ et al., incluant 115 études randomisées, a comparé l'efficacité et la tolérance de la paroxétine à celle d'autres antidépresseurs dans le traitement de l'épisode dépressif majeur. Les auteurs mentionnent les risques de biais liés à la méthodologie et au financement des études incluses. La revue ne permet pas de conclure à une différence d'efficacité à court terme entre les différents antidépresseurs étudiés.
- la méta-analyse de Jakobsen² réalisée selon la méthodologie de la Cochrane Collaboration a évalué l'efficacité et la tolérance d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, sertraline, fluoxétine, paroxétine ou fluvoxamine) versus placebo dans le trouble dépressif majeur. Au total, 131 études randomisées ont été incluses dans l'analyse. Les auteurs concluent que la quantité d'effet des monothérapies étudiées est de pertinence clinique discutable.
- la méta-analyse en réseau de Thorlund³ incluant 15 études randomisées a évalué l'efficacité et la tolérance d'antidépresseurs (citalopram, escitalopram, paroxétine, duloxétine, venlafaxine, fluoxétine, sertraline) dans le trouble dépressif majeur, chez des patients âgés de plus de 60 ans. Les auteurs soulignent la faible quantité de données analysées pour certains des antidépresseurs évalués et l'insuffisance de données rapportées concernant la tolérance des produits.

4.1.2 Trouble Anxiété Sociale

La méta-analyse de Davis⁴ a évalué l'efficacité de diverses monothérapies dans le trouble anxiété sociale. Parmi les 39 études incluses, 16 études avaient évalué l'efficacité d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Les auteurs qualifient de faible à modérée la quantité d'effet des monothérapies étudiées.

¹ Purgato M, Papola D, Gastaldon C et al. Paroxetine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2014, Issue 4. Art. No.:CD006531.

² Jakobsen J.C., Katakam K.K., Schou A. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. BMC Psychiatry. 2017;17(1):58.

³ Thorlund K, Druyts E, Wu P et al. Comparative efficacy and safety of selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in older adults: a network meta-analysis. J Am Geriatr Soc.2015;63:1002-9.

⁴ Davis ML, Smits JA, Hofmann SG. Update on the efficacy of pharmacotherapy for social anxiety disorder: a metaanalysis. Expert Opin Pharmacother. 2014;15:2281-91.

4.1.3 Etat de stress post-traumatique

La méta-analyse de Hoskins⁵ a évalué l'efficacité versus placebo de différentes monothérapies dont l'administration d'un antidépresseur dans l'état de stress posttraumatique. Les auteurs concluent à l'efficacité des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine versus placebo mais notent que la quantité d'effet mise en évidence est faible.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 02/09/2012 au 01/09/2017).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant les rubriques 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 5.1.

Risque potentiel de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero à certains antidépresseurs^{6,7} :

A ce jour, les études pharmaco-épidémiologiques évaluant le risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero à un antidépresseur ISRS⁸ ou IRSNA⁹ ne permettent pas d'exclure une association entre l'utilisation de ces médicaments pendant la grossesse et l'apparition de troubles du spectre de l'autisme chez ces enfants.

En novembre 2015, malgré les limites identifiées de la méta-analyse de Man¹⁰, première méta-analyse évaluant ce risque avec l'utilisation des antidépresseurs ISRS, le PRAC¹¹ a considéré que le signal nécessitait le réexamen de l'information disponible sur le risque de troubles neuro-développementaux suite à l'exposition à un ISRS ou à un IRSNA pendant la grossesse. L'EMA explore la faisabilité d'études supplémentaires.

L'ANSM maintient une surveillance renforcée de ce risque¹² et a rappelé aux professionnels de santé que ces antidépresseurs ne doivent être utilisés pendant la grossesse que s'ils sont strictement nécessaires. Un traitement non médicamenteux (psychothérapie) doit être privilégié s'il peut être mis en place de manière efficace et continue. L'ANSM a également rappelé les risques connus pour le nouveau-né exposé in utero à ces médicaments : - une augmentation du risque d'hypertension artérielle pulmonaire pourrait être associée à l'utilisation des ISRS ou des IRSN pendant la grossesse, en particulier au troisième trimestre - un syndrome sérotoninergique ou un syndrome de sevrage peuvent également survenir - une augmentation du risque de malformations cardiovasculaires (communication interventriculaire et interauriculaire)¹³ a été identifiée avec la paroxétine et la fluoxétine.

⁵ Hoskins M, Pearce J, Bethell A et al. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: systematic review and metaanalysis. Br J Psychiatry. 2015;206(2):93-100.

⁶ ANSM, Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement GT25201505 - 10 Décembre 2015

⁷ ANSM, Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement GT19201601 - 17 Mars 2016

⁸ ISRS: paroxétine (Deroxat® et génériques), fluoxétine (Prozac® et génériques), sertraline (Zoloft® et génériques), citalopram (Seropram® et génériques), escitalopram (Seroplex® et génériques) et fluvoxamine (Floxyfral® et génériques).

⁹ IRSNA: venlafaxine (Effexor® et génériques), duloxétine (Cymbalta® et génériques), mirtazapine (Norset® et génériques) et milnacipran (Ixel® et génériques).

¹⁰ Man K.C. et al. Exposure to SSRI during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 49 (2015) 82–89

¹¹ PRAC Minutes of the PRAC meeting 3-9 November 2015 - EMA

¹² ANSM, Bulletin Vigilances, numéro 70, juin-juillet 2016

¹³ Les données suggèrent un risque de malformations cardiovasculaires inférieur à 2%, le taux attendu dans la population générale étant de 1% environ.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité DIVARIUS est estimé à 90 191.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'épisode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé)¹⁴ et les troubles anxieux^{15,16,17} et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 20 mars 2013, la place de DIVARIUS dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 20 mars 2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)

► L'épisode dépressif majeur se caractérise par une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités. Le niveau d'altération fonctionnelle associée à l'épisode dépressif majeur est variable, mais il existe une souffrance et/ou une altération sur le plan social ou professionnel, même en cas d'intensité légère. Les conséquences les plus graves d'un épisode dépressif majeur sont la tentative de suicide et le suicide.

► La paroxétine est un traitement à visée symptomatique de l'épisode dépressif majeur.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de la paroxétine est important.

► Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

► Il s'agit d'un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DIVARIUS 20 mg reste important dans les épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

¹⁴ Episode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours - Diagnostic - Prise en charge thérapeutique et suivi - Recommandations de bonne pratique HAS - octobre 2017.

¹⁵ Référentiel de psychiatrie. Psychiatrie de l'adulte. Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Addictologie. 2014. Collège national des universitaires en psychiatrie. Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique.

¹⁶ Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Allgulander C, Bandelow B, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2014;28(5):403-39.

¹⁷ Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry* 2014;14 Suppl 1:S1.

5.1.2 Troubles obsessionnels compulsifs

▮ Le trouble obsessionnel compulsif est caractérisé par des obsessions ou des compulsions récurrentes qui sont suffisamment sévères pour entraîner une perte de temps, un sentiment marqué de souffrance ou un dysfonctionnement significatif. Ce trouble peut interférer de manière significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel ou ses activités ou relations sociales habituelles.

▮ La paroxétine est un traitement à visée symptomatique du trouble obsessionnel compulsif.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de la paroxétine est important.

▮ Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans le trouble obsessionnel compulsif.

▮ Il s'agit d'un traitement de deuxième intention après thérapie cognitivo-comportementale. Il peut s'agir d'un traitement de première intention si une prise en charge médicamenteuse est requise d'emblée.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DIVARIUS 20 mg reste important dans les troubles obsessionnels compulsifs.

5.1.3 Troubles paniques avec ou sans agoraphobie

▮ Le trouble panique se caractérise par la présence d'attaques de panique récurrentes et inattendues suivies de la crainte persistante pendant au moins un mois d'avoir une autre attaque de panique, de préoccupations quant aux implications possibles ou aux conséquences de ces attaques de panique, ou d'un changement significatif de comportement en relation avec les attaques. Ce trouble peut interférer de manière significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel ou ses activités ou relations sociales habituelles.

▮ La paroxétine est un traitement à visée préventive des attaques de paniques avec ou sans agoraphobie.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de la paroxétine est important.

▮ Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans la prévention des attaques de paniques avec ou sans agoraphobie.

▮ Il s'agit d'un traitement de deuxième intention après thérapie cognitivo-comportementale. Il peut s'agir d'un traitement de première intention si une prise en charge médicamenteuse est requise d'emblée.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DIVARIUS 20 mg reste important dans la prévention des attaques de paniques avec ou sans agoraphobie.

5.1.4 Trouble de l'anxiété sociale ou phobie sociale

▮ Le trouble de l'anxiété sociale ou phobie sociale est une peur marquée et persistante des situations sociales ou de performance durant lesquelles la personne craint d'agir ou de montrer des symptômes d'anxiété. Les conduites d'évitement sont fréquentes et parfois très invalidantes. La phobie sociale est dite généralisée lorsqu'elle concerne la plupart des situations sociales habituelles. Elle constitue un véritable handicap s'accompagnant d'un sentiment important de souffrance.

▮ La paroxétine est un traitement à visée symptomatique du trouble d'anxiété sociale.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de la paroxétine est modeste.

▮ Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans le trouble d'anxiété sociale.

▮ Il s'agit d'un traitement de deuxième intention après thérapie cognitivo-comportementale. Il peut s'agir d'un traitement de première intention si une prise en charge médicamenteuse est requise d'emblée.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DIVARIUS 20 mg reste modéré dans le trouble anxiété sociale ou phobie sociale.

5.1.5 Trouble anxieux généralisé

▮ Le trouble anxieux généralisé se caractérise par une anxiété et des soucis excessifs survenant la plupart du temps durant au moins 6 mois concernant un certain nombre d'événements ou d'activités. L'anxiété, les soucis ou les symptômes physiques entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

▮ La paroxétine est un traitement à visée symptomatique du trouble anxieux généralisé.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de la paroxétine est important.

▮ Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans le trouble anxieux généralisé.

▮ Il s'agit d'un traitement de deuxième intention après thérapie cognitivo-comportementale. Il peut s'agir d'un traitement de première intention si une prise en charge médicamenteuse est requise d'emblée.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DIVARIUS 20 mg reste important dans le trouble de l'anxiété généralisée.

5.1.6 Etat de stress post-traumatique

▮ L'état de stress post-traumatique (ESPT) est déclenché par l'exposition à un facteur de stress traumatique extrême et brutal, confrontant le sujet avec l'expérience de la mort ou la perte de l'intégrité physique. Mais, sa survenue est différée par rapport au traumatisme. L'ESPT est caractérisé par la présence d'un syndrome de répétition (fait de revivre de manière persistante l'événement traumatique, dans des rêves angoissants, des ruminations, des « flashback »), un évitement actif et persistant des stimuli associés au traumatisme, des symptômes persistants d'activation neuro-végétative (hypervigilance, réactions de sursaut exagérées), et une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement.

▮ La paroxétine est un traitement à visée symptomatique de l'ESPT.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de la paroxétine est modeste.

▮ L'autre antidépresseur ayant l'AMM dans cette indication est la sertraline.

▮ Il s'agit d'un traitement de deuxième intention après thérapie cognitivo-comportementale ou thérapie EMDR. Il peut s'agir d'un traitement de première intention si une prise en charge médicamenteuse est requise d'emblée.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DIVARIUS 20 mg reste important dans l'état de stress post-traumatique.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

▮ Conditionnements

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DIVARIUS 20 mg 20/03/2013	RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DIVARIUS 20 mg 03/07/2017
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité connue à la paroxétine ou à l'un des excipients.</p> <p>La paroxétine est contre-indiquée en association aux Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO). Dans des circonstances exceptionnelles, le linézolide (un antibiotique IMAO non sélectif réversible) peut être utilisé en association avec la paroxétine à condition d'être en mesure d'assurer une surveillance étroite permettant de détecter les symptômes évocateurs d'un syndrome sérotoninergique et un suivi de la pression artérielle (<u>voir rubrique 4.5</u>).</p> <p>Le traitement avec la paroxétine pourra être instauré :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 semaines après l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible, ou • au moins 24 heures après l'arrêt d'un IMAO réversible (ex: moclobémide, linézolide). <p>Respecter un délai d'au moins une semaine entre l'arrêt de la paroxétine et le début du traitement par un IMAO.</p> <p>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 (<u>voir rubrique 4.5</u>). 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.</p> <p>La paroxétine ne doit pas être associée au pimozide (<u>voir rubrique 4.5</u>).</p>	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité connue à la paroxétine ou à l'un des excipients.</p> <p>La paroxétine est contre-indiquée en association aux Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO). Dans des circonstances exceptionnelles, le linézolide (un antibiotique IMAO non sélectif réversible) peut être utilisé en association avec la paroxétine à condition d'être en mesure d'assurer une surveillance étroite permettant de détecter les symptômes évocateurs d'un syndrome sérotoninergique et un suivi de la pression artérielle (<u>voir rubrique 4.5</u>).</p> <p>Le traitement avec la paroxétine pourra être instauré :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 semaines après l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible, ou • au moins 24 heures après l'arrêt d'un IMAO réversible (ex : moclobémide, linézolide, chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène ; agent de marquage préopératoire qui est un IMAO non sélectif réversible). <p>Respecter un délai d'au moins une semaine entre l'arrêt de la paroxétine et le début du traitement par un IMAO.</p> <p>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 (<u>voir rubrique 4.5</u>). 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.</p> <p>La paroxétine ne doit pas être associée au pimozide (<u>voir rubrique 4.5</u>).</p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>[...]</p> <p>Diabète</p> <p>Les traitements par Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) peuvent déséquilibrer le contrôle glycémique des patients diabétiques. L'adaptation des doses d'insuline et/ou de l'hypoglycémiant oral peut s'avérer nécessaire.</p> <p>Epilepsie</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>[...]</p> <p>Diabète</p> <p>Les traitements par Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) peuvent déséquilibrer le contrôle glycémique des patients diabétiques. L'adaptation des doses d'insuline et/ou de l'hypoglycémiant oral peut s'avérer nécessaire. De plus, il existe des études suggérant que l'augmentation de la glycémie peut survenir lorsque la paroxétine et la pravastatine sont co-administrées.</p> <p>Epilepsie</p> <p>Comme d'autres antidépresseurs, la paroxétine doit être utilisée avec précaution</p>

<p>Comme d'autres antidépresseurs, la paroxétine doit être utilisée avec précaution chez les patients épileptiques.</p> <p>[...]</p>	<p>chez les patients épileptiques.</p> <p>Convulsions</p> <p>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.</p> <p>[...]</p> <p>Interaction avec le tamoxifène</p> <p>La paroxétine, puissant inhibiteur du CYP2D6, peut entraîner une diminution des concentrations d'endoxifène, l'un des plus importants métabolites actifs du tamoxifène. De ce fait, la paroxétine doit être évitée autant que possible pendant un traitement par tamoxifène (voir rubrique 4.5).</p> <p>[...]</p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>+ Médicaments sérotoninergiques</p> <p>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).</p> <p>Une attention particulière et une surveillance clinique étroite sont recommandées lorsque ces médicaments sérotoninergiques (incluant L-tryptophane, triptans, tramadol, linézolide, ISRS, lithium et préparations à base de millepertuis- Hypericum perforatum) sont associés à la paroxétine.</p> <p>L'utilisation en association de paroxétine et d'IMAOs est contre-indiquée en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.3).</p> <p>[...]</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Médicaments sérotoninergiques</p> <p>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).</p> <p>Une attention particulière et une surveillance clinique étroite sont recommandées lorsque ces médicaments sérotoninergiques (incluant L-tryptophane, triptans, tramadol, linézolide, chlorure de méthylthioninium (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 (voir rubrique 4.3).</p> <p>[...]</p> <p>Une interaction pharmacocinétique entre les inhibiteurs du CYP2D6 et le tamoxifène, montrant une diminution de 65-75% des concentrations plasmatiques d'endoxifène, une des formes les plus actives du tamoxifène, a été rapportée dans la littérature. Une diminution de l'efficacité du tamoxifène a été rapportée dans quelques études en cas d'utilisation concomitante de certains antidépresseurs ISRS. Une diminution de l'effet du tamoxifène ne pouvant être exclue, l'association d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 (incluant la paroxétine) au tamoxifène doit être, autant que possible, évitée (voir rubrique 4.4).</p> <p>[...]</p>

	<p>Pravastatine</p> <p>Une interaction entre la paroxétine et la pravastatine a été observée dans des études, suggérant que leur co-administration peut entraîner une augmentation de la glycémie. Les patients souffrant de diabète mellitus et traités par paroxétine et par pravastatine peuvent nécessiter un ajustement du dosage de leur traitement oral d'hypoglycémiant et / ou de l'insuline (voir section 4.4).</p>
<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse</p> <p>Quelques études épidémiologiques suggèrent une légère augmentation du risque de malformation cardiovasculaire (communication interventriculaire en particulier et interauriculaire) chez les enfants de mère traitée par la paroxétine pendant le 1er 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.</p> <p>Les données disponibles ne suggèrent pas une augmentation du taux de l'ensemble des malformations congénitales.</p> <p>La paroxétine ne sera utilisée pendant la grossesse que si elle est strictement nécessaire. Le médecin devra évaluer l'intérêt d'un traitement alternatif chez une femme enceinte ou envisageant de l'être. Une interruption brutale du traitement doit être évitée au cours de la grossesse (voir "Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt de la paroxétine " rubrique 4.2).</p> <p>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.</p> <p>Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né après administration de paroxétine chez la mère pendant le troisième trimestre de la grossesse: détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, instabilité de la température, difficulté d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperréflexie, tremblements, nervosité, irritabilité, léthargie, pleurs permanents, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes peuvent être dus soit à des effets sérotoninergiques soit à des symptômes de sevrage. Dans la majorité des cas, ces symptômes surviennent immédiatement ou presque après l'accouchement (moins de 24 h).</p>	<p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse</p> <p>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 1er 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.</p> <p>La paroxétine ne sera utilisée pendant la grossesse que si elle est strictement nécessaire. Le médecin devra évaluer l'intérêt d'un traitement alternatif chez une femme enceinte ou envisageant de l'être. Une interruption brutale du traitement doit être évitée au cours de la grossesse (voir rubrique 4.2 « Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt de la paroxétine »).</p> <p>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.</p> <p>Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né après administration de paroxétine chez la mère pendant le troisième trimestre de la grossesse : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, instabilité de la température, difficulté d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperréflexie, tremblements, nervosité, irritabilité, léthargie, pleurs permanents, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes peuvent être dus soit à des effets sérotoninergiques soit à des symptômes de sevrage. Dans la majorité des cas, ces symptômes surviennent immédiatement ou presque après l'accouchement (moins de 24 heures).</p> <p>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</p>

<p>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).</p> <p>Allaitement</p> <p>De faibles quantités de paroxétine sont excrétées dans le lait maternel.</p> <p>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.</p> <p>Aucun effet n'étant attendu, l'allaitement est envisageable.</p>	<p>générale, le risque d'HTAPP chez le nouveau-né est de 1 à 2 cas pour 1000 grossesses.</p> <p>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).</p> <p>Allaitement</p> <p>De faibles quantités de paroxétine sont excrétées dans le lait maternel.</p> <p>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.</p> <p>Aucun effet n'étant attendu, l'allaitement est envisageable.</p> <p>Fertilité</p> <p>Certaines études cliniques ont démontré que les ISRS (dont la paroxétine) peuvent affecter la qualité du sperme. Cet effet semble réversible à l'arrêt du traitement. Ces études n'ont pas examiné l'impact de cela sur la fertilité mais des modifications de la qualité du sperme peuvent, chez certains hommes, affecter la fertilité.</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>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.</p> <p>Les effets indésirables sont listés ci-dessous par système organe et fréquence.</p> <p>Les fréquences sont définies comme suit: très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) et très rares ($< 1/10000$), incluant des observations isolées.</p> <p>Troubles hématologiques et du système lymphatique</p> <p>Peu fréquents: saignements anormaux, principalement cutanéomuqueux (surtout ecchymoses). Très rare: thrombocytopénie.</p> <p>Troubles du système immunitaire</p> <p>Très rare: réactions allergiques (incluant urticaire et œdème de Quincke).</p> <p>Troubles endocriniens</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>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.</p> <p>Les effets indésirables sont listés ci-dessous par système organe et fréquence.</p> <p>Les fréquences sont définies comme suit : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) et très rares ($< 1/10000$), incluant des observations isolées.</p> <p><i>Troubles hématologiques et du système lymphatique</i></p> <p>Peu fréquents : saignements anormaux, principalement cutanéomuqueux (surtout ecchymoses). Très rare : thrombocytopénie.</p> <p><i>Troubles du système immunitaire</i></p> <p>Très rare : sévères et potentiellement fatales : réactions allergiques (incluant réactions anaphylactiques et œdème de Quincke).</p>

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.

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

Troubles psychiatriques

Fréquents: somnolence, insomnie, agitation.

Peu fréquents: confusion, hallucinations.

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

Fréquence indéterminée:

idées et comportements suicidaires.

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

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

Troubles du système nerveux

Fréquents: sensations vertigineuses, tremblements, céphalées.

Peu fréquents: syndromes extrapyramidaux.

Rares: convulsions.

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

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

Troubles oculaires

Fréquent: vision trouble.

Peu fréquent: mydriase (voir rubrique 4.4).

Très rare: glaucome aigu.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe

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 fréquent : une altération du contrôle glycémique a été rapportée chez les patients diabétiques (voir section 4.4).

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

Troubles psychiatriques

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

Peu fréquents : confusion, hallucinations.

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

Fréquence indéterminée :

- idées et comportements suicidaires.

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par la paroxétine ou peu après son arrêt (voir rubrique 4.4). Ces symptômes peuvent également être dus à la pathologie sous-jacente.

- agression

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, hyperréflexie, myoclonie, frissons, tachycardie et tremblements).

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

Troubles oculaires

Fréquent : vision trouble.

Peu fréquent : mydriase (voir rubrique 4.4).

Très rare : glaucome aigu.

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 pré-existantes.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquent: bâillements.

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquent: nausées.

Fréquents: constipation, diarrhée, sécheresse buccale.

Très rares: saignements gastro-intestinaux.

Troubles hépato-biliaires

Rare: élévation des enzymes hépatiques.

Très rare: atteintes hépatiques (telles que hépatites, parfois associée à un ictère et/ou une insuffisance hépatocellulaire).

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

Troubles cutanés et du tissu sous-cutané

Fréquent: hypersudation.

Peu fréquents: éruption cutanée, prurit.

Très rares: réactions de photosensibilisation.

Troubles du rein et des voies urinaires

Peu fréquent: rétention urinaire, incontinence urinaire.

Troubles des organes de reproduction et du sein

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 préexistantes.

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.

Très fréquent: dysfonction sexuelle.
Rare: hyperprolactinémie/galactorrhée.
Très rare: priapisme.

Troubles musculo-squelettiques

Rare: arthralgie, myalgie.

Troubles généraux

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

Symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement

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

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

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

Ont été observés: sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies, et sensations à type de décharges électriques 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 résolutifs; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés.

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

EFFETS INDESIRABLES AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES PEDIATRIQUES

~~Au cours d'essais cliniques à court terme (jusqu'à 10-12 semaines) chez l'enfant et l'adolescent, les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients traités par la paroxétine, avec une fréquence $\geq 2\%$ et au moins deux~~

Troubles des organes de reproduction et du sein

Très fréquent : dysfonction sexuelle.
Rare : hyperprolactinémie/galactorrhée.
Très rare : priapisme.

Troubles musculo-squelettiques et systémiques

Rare : arthralgies, myalgies.

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.

SYMPTOMES DE SEVRAGE A L'ARRET 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 résolutifs ; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés.

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

Population pédiatrique

EFFETS INDESIRABLES AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES PEDIATRIQUES

Les événements indésirables suivants ont été observés :

<p>fois supérieure à celle observée dans le groupe placebo: augmentation des comportements suicidaires (incluant tentatives de suicide et pensées suicidaires), comportements d'auto-agression et augmentation de l'hostilité. Pensées suicidaires et tentatives de suicide ont été principalement observées au cours des essais cliniques chez des adolescents atteints d'épisodes dépressifs majeurs. L'augmentation de l'hostilité a notamment été observée chez les enfants souffrant de troubles obsessionnels compulsifs en particulier chez les enfants de moins de 12 ans.</p> <p>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).</p> <p>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-agression, pensées suicidaires et tentative de suicide), nervosité, sensations vertigineuses, nausées et douleurs abdominales (<u>voir rubrique 4.4</u>).</p>	<p>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.</p> <p>Autres évènements observés : diminution de l'appétit, tremblements, transpiration excessive, hyperkinésie, agitation, labilité émotionnelle (y compris pleurs et humeur fluctuante), évènements indésirables en relation avec des saignements, principalement au niveau de la peau et des muqueuses.</p> <p>Les évènements 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 (voir la rubrique 4.4 : Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).</p> <p>Voir la rubrique 5.1 pour de plus amples informations sur les études cliniques pédiatriques.</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfique/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.</p>
<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Groupe pharmacothérapeutique:antidépresseur - Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, code ATC:N06AB05.</p>	<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Classe pharmacothérapeutique : antidépresseur - Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, code ATC : N06 AB 05</p> <p>[...]</p> <p>Effets indésirables au cours des essais cliniques pédiatriques</p> <p>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 ≥ 2 % et au moins deux fois supérieure à celle observée dans le groupe placebo : augmentation des</p>

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 \geq 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 (voir rubrique 4.4).

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 %.