

ANNEXE 1

**LISTE REPRENANT LES NOMS DE FANTAISIE, LES FORMES PHARMACEUTIQUES,
LES DOSAGES DES MÉDICAMENTS, LA VOIE D'ADMINISTRATION ET LES
TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS
MEMBRES**

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Autriche	Gerot Pharmazeutika GesmbH Arnethgasse 3 A-1160 Wien Austria	Allenopar 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Allen Pharmazeutika GesmbH Albert Schweitzer Gasse 6 A-1140 Wien Austria	Paroxetin 'Allen' 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Arcana Arzneimittel GmbH Zimbagasse 5 A-1147 Wien Austria	Paroxetin 'Arcana' 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl/Tirol Austria	Paluxetil 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	GlaxoSmithKline Pharma GmbH Albert Schweitzer Gasse 6 A-1140 Wien Austria	Seroxat 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	GlaxoSmithKline Pharma GmbH Albert Schweitzer Gasse 6 A-1140 Wien Austria	Seroxat 2 mg / ml – oral suspension	2 mg / ml	Suspension buvable	Voie orale
Autriche	GlaxoSmithKline Pharma GmbH Albert Schweitzer Gasse 6 A-1140 Wien Austria	Glaxopar 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Autriche	GlaxoSmithKline Pharma GmbH Albert Schweitzer Gasse 6 A-1140 Wien Austria	ParoglaX 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	GlaxoSmithKline Pharma GmbH Albert Schweitzer Gasse 6 A-1140 Wien Austria	Paroxetin ‘GSK’ 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Hexal Pharma GmbH Wilhelminestrasse 91/II/3 A-1160 Wien Austria	Paroxat 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Hexal Pharma GmbH Wilhelminestrasse 91/II/3 A-1160 Wien Austria	Paroxat 40 mg – Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Interpharm Produktions GmbH Effingergasse 21 A-1160 Wien Austria	Paroxetin ‘Interpharm’ Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Lannacher Heilmittel GmbH Schlossplatz 1 A-8502 Lannach Austria	Ennos 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs – GmbH Albert Schweitzer Gasse 3 A-1140 Wien Austria	Paroxetin ‘Merckle’ 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Autriche	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs – GmbH Albert Schweitzer Gasse 3 A-1140 Wien Austria	Paroxetin ‘ratiopharm’ 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Stada Arzneimittel GmbH Heiligenstädter str. 52 A-1190 Wien Austria	Parocetan 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Belgique	Bexal Av J. Bordet 168, 1140 Brussels, Belgium	Paroxetine Bexal 20 mg	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Belgique	Bexal Av J. Bordet 168, 1140 Brussels, Belgium	Paroxetine Bexal 40 mg	40 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Belgique	Eurogenerics N.V. Heizel Esplanade Heysel B 22 B-1020 Brussel Belgium	Paroxetine EG 20 mg	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Belgique	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul 13 B-1332 Genval Belgium	Aropax	20 mg	Comprimé	Voie orale
Belgique	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul 13 B-1332 Genval Belgium	Aropax	30 mg	Comprimé	Voie orale
Belgique	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul 13 B-1332 Genval Belgium	Aropax Suspension orale	2 mg / ml	Suspension buvable	Voie orale
Belgique	GlaxoSmithKline s.a./n.v.	Seroxat	20 mg	Comprimé	Voie orale

	Rue du Tilleul 13 B-1332 Genval Belgium				
Belgique	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul 13 B-1332 Genval Belgium	Seroxat	30 mg	Comprimé	Voie orale
Belgique	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul 13 B-1332 Genval Belgium	Seroxat Suspension orale	2 mg / ml	Suspension buvable	Voie orale
Belgique	Medis-Danmark A/S Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Danmark	Parocetan 20 mg	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Belgique	Medis-Danmark A/S Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Danmark	Paroxetiphar 20 mg	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Belgique	Ratiopharm Belgium s.a./n.v. Rue Aaint-Lambert 141 B-1200 Bruxelles Belgium	Paroxetine – Ratiopharm 20 mg	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Belgique	Merck n.v./s.a. Brusselsesteennweg 288 B-3090 Overijse Belgium	Merck – Paroxetine 20 mg	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Chypre	Medochemie Ltd, 1-10 Constantinoupoleos str. P.O. Box 51407 3505 Lemesos Cyprus	Arketis	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Chypre	Medochemie Ltd, 1-10 Constantinoupoleos str. P.O. Box 51407 3505 Lemesos Cyprus	Arketis	30 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Chypre	SmithKline Beecham PLC 980, Great West Road Brentford Middlesex UK	Seroxat	20 mg	Comprimé	Voie orale
Chypre	SmithKline Beecham PLC 980, Great West Road Brentford Middlesex UK	Seroxat	30 mg	Comprimé	Voie orale
République Tchèque	Apotex Europe Ltd Rowan House 41 London Street, Reading, Berkshire, RG1 4PS, UK	Apo-Parox	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
République Tchèque	Hexal A/S, Kanalholmen 8-12, 2650 Hvidovre, Denmark	Parolex 20	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
République Tchèque	Hexal A/S, Kanalholmen 8-12, 2650 Hvidovre, Denmark	Parolex 40	40 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
République Tchèque	Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-890 79 Ulm, Germany	Paroxetin-Ratiopharm 20 mg	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

République Tchèque	Chemical works of Gedeon Richter Ltd, Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Hungary	Remood 20 mg	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
République Tchèque	Chemical works of Gedeon Richter Ltd, Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Hungary	Remood 30 mg	30 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
République Tchèque	Smithkline Beecham Pharmaceuticals New Horizont Court, TW8 9EP Brentford, Middlesex UK	Seroxat 20 mg	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
République Tchèque	Smithkline Beecham Pharmaceuticals New Horizont Court, TW8 9EP Brentford, Middlesex UK	Seroxat 30 mg	30 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	1A Farma A/S Herstedøstervej 27-29 2620 Albertslund Denmark	Paroxetine '1A Farma'	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	1A Farma A/S Herstedøstervej 27-29 2620 Albertslund Denmark	Paroxetine '1A Farma'	40 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Danemark	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Oxetine	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroxetin 'GEA'	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroxetin 'GEA'	40 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroc	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroc	40 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroneurin	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroneurin	40 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Optipar	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Danemark	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Optipar	40 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Roxac	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Roxac	40 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Alpharma AS Harbitzalléen 3 Skøyen, 0212 Oslo Norge	Paroxetin 'Alpharma'	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria	Paroxetin 'Biochemie'	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria	Paroxetin 'Biochemie'	30 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	DuraScan Medical Products A/S Svendborgvej 243 5260 Odense S Denmark	Serodur	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Generics (UK) Limited Station Close Potters Bar Hertfordshire EN6 1TL UK	Paroxetin 'Generics'	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Generics (UK) Limited	Pasero	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

	Station Close Potters Bar Hertfordshire EN6 1TL UK				
Danemark	Genthon BV Microweg 22 6545 CM Nijmegen The Netherlands	Paroxetin 'Genthon'	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykær 68 DK-2605 Brøndby Denmark	Seroxat	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykær 68 DK-2605 Brøndby Denmark	Seroxat	30 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykær 68 DK-2605 Brøndby Denmark	Seroxat	2 mg / ml	Suspension buvable	Voie orale
Danemark	NM Pharma A/S Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Denmark	Paroxetin 'NM'	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	NM Pharma A/S Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Denmark	Paroxetin 'NM'	30 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	PharmaCoDane Aps Marielundvej 46 A 2730 Herlev Denmark	Paroxetin 'PCD'	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Danemark	Copyfarm A/S Energivej 15 5260 Odense S Denmark	Paroxetin 'Copyfarm'	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Copyfarm A/S Energivej 15 5260 Odense S Denmark	Paroxetine 'Copyfarm'	30 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Pharmascope Ltd. Unit 107 Ashbourne Industrial Estate Co. Meath Ireland	Meparox	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Pharmascope Ltd. Unit 107 Ashbourne Industrial Estate Co. Meath Ireland	Meparox	30 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Pharmascope Ltd. Unit 107 Ashbourne Industrial Estate Co. Meath Ireland	Paroscope	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Danemark	Pharmascope Ltd. Unit 107 Ashbourne Industrial Estate Co. Meath Ireland	Paroscope	30 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	United Nordic Pharma A/S Hammervej 7 2970 Hørsholm Denmark	Paroxetin 'UNP'	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	United Nordic Pharma A/S Hammervej 7 2970 Hørsholm Denmark	Paroxetin 'UNP'	30 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany	Paroxegen	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany	Paroxegen	30 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany	Paroxetin 'Ratiopharm'	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany	Sopax	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany	Pasorex	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Scand Pharm Generics AB	Serorex	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

	Ynglingagatan 14, 5tr S-11347 Stockholm Sweden				
Danemark	Scand Pharm Generics AB Ynglingagatan 14, 5tr S-11347 Stockholm Sweden	Serorex	30 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Scand Pharm Generics AB Ynglingagatan 14, 5tr S-11347 Stockholm Sweden	Seroxetabs	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Synthon BV Microweg 22 6545 CM Nijmegen The Netherlands	Euplix	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Synthon BV Microweg 22 6545 CM Nijmegen The Netherlands	Paroxetin 'Synthon'	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Synthon BV Microweg 22 6545 CM Nijmegen The Netherlands	Parsyn	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Synthon BV Microweg 22 6545 CM Nijmegen The Netherlands	Varoxetin	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Estonie	Glaxo Group Ltd Berkeley Avenue, Greenford Middlesex TW8 9GS United Kingdom	Paroxat	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Estonie	Hexal AG Industriestrasse 25 83607 Holzkirchen Germany	Paroxetinhexal 20	20 mg	Comprimé	Voie orale
Estonie	Hexal AG Industriestrasse 25 83607 Holzkirchen Germany	Paroxetinhexal 40	40 mg	Comprimé	Voie orale
Estonie	Richter Gyömrői ut 19-21 H-1103 Budapest X Hungary	Rexetin	20 mg	Comprimé	Voie orale
Estonie	Richter Gyömrői ut 19-21 H-1103 Budapest X Hungary	Rexetin 30 mg	30 mg	Comprimé	Voie orale
Estonie	SmithKline Beecham 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS United Kingdom	Seroxat	20 mg	Comprimé	Voie orale
Estonie	SmithKline Beecham 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS United Kingdom	Seroxat	30 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Finlande	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Optipar	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Finlande	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Optipar	40 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Finlande	Genthon BV Microweg 22 6545 CM NIJMEGEN The Netherlands	Euplix	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Finlande	Pharmcom Oy Keijumaki 6B 30 02130 Espoo Finland	Parox	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Finlande	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany	Paroxetin ratiopharm	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Finlande	SmithKline Beecham Plc 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS UK	Seroxat	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Finlande	SmithKline Beecham Plc 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS UK	Seroxat	2 mg / ml	Suspension buvable	Voie orale
Finlande	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 BAD VILBEL Germany	Paroxetin Stada	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

France	Chiesi SA 11 Avenue Dubonnet 92400 Courbevoie France	Divarius	20 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
France	Laboratoires G GAM Europarc 33 rue Auguste Perret 94042 creteil cedex France	Paroxetine G GAM	20 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
France	Laboratoires G GAM Europarc 33 rue Auguste Perret 94042 creteil cedex France	Paroxetine G GAM	40 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
France	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roy France	Deroxat	20 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
France	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roy France	Deroxat	20 mg / 10 ml	Suspension buvable	Voie orale
France	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roy France	Paroxetine GSK	20 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
France	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roy France	Paroxetine GSK	20 mg / 10 ml	Suspension buvable	Voie orale

France	Laboratoire Paucourt 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roy France	Paroxetine Paucourt	20 mg / 10 ml	Suspension buvable	Voie orale
France	KIRON Pharmaceutica BV Groesbeekseweg 11 6524 ck nijmegen	Paroxetine Kiron	20 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
France	Merck Generiques 34 rue saint romain 69359 Lyon cedex 08 France	Paroxetine Merck	20 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
France	Qualimed 34 rue saint romain 69359 Lyon cedex 08 France	Paroxetine Qualimed	20 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
France	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany	Paroxetine Ratiopharm	20 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
France	Laboratoire Saint-Germain 100 route de Versailles 78163 Marly-le Roy France	Paroxetine Saint Germain	20 mg / 10 ml	Suspension buvable	Voie orale
Allemagne	1 A Pharma GmbH Keltenring 1+3 82041 Oberhaching Germany	Paroxetin – 1A Pharma40 mg Filmtabletten	40 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	1 A Pharma GmbH Keltenring 1+3 82041 Oberhaching Germany	Paroxetin – 1 A Pharma 20 mg Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	AbZ-Pharma GmbH	Paroxetin AbZ 20 mg	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

	Dr. Georg-Spohn-Str. 7 89143 Blaubeuren Germany	Filmtabletten			
Allemagne	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 – 18 61118 BAD VILBEL Germany	Paroxistad 20 mg Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Aliud Pharma GmbH & Co.KG Gottlieb-Daimler-Str. 19 89150 Laichingen Germany	Paroxetin AL 20 mg Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Alpharma-ISIS GmbH & Co.KG Elisabeth-Selbert-Str. 1 40764 Langenfeld Germany	Paroxetin-Isis 20 mg Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	AWD.Pharma GmbH & Co.KG Leipziger Str. 7-13 01097 Dresden Germany	Paroxetin AWD 20 mg Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Carl-Zeiss-Ring 3 85737 Ismaning Germany	Paroxetin Sandoz 20 mg Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Betapharm Arzneimittel GmbH Kobelweg 95 86156 Augsburg Germany	Paroxetin beta 20 mg Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Betapharm Arzneimittel GmbH Kobelweg 95 86156 Augsburg Germany	Paroxetin beta 40 mg Filmtabletten	40 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Allemagne	Ct-Arzneimittel GmbH Lengeder Str. 42a 13407 Berlin Germany	Paroxetin von ct 20 mg Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Henning Arzneimittel GmbH & Co.KG Liebigstr. 1-2 65439 Floersheim Germany	Depar	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Holsten Pharma GmbH Im Bürgerstock 7 79241 Ihringen Germany	Paroxetin Holsten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	IIP-Institut für industrielle Pharmazie Forschungs-und Entwicklungsgesellschaft GmbH Benzstr. 2a 63741 Aschaffenburg Germany	Osepar	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Esparma GmbH Lange Göhren 3 39171 Osterweddingen Germany	Aroxetin	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Biomo pharma GmbH Lendersberstr. 86 53721 Siegburg Germany	Paroxetin-biomo 20 mg	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	IIP-Institut für industrielle Pharmazie Forschungs-und Entwicklungsgesellschaft GmbH Benzstr. 2a 63741 Aschaffenburg Germany	Trapar	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Allemagne	Basics GmbH Hemmelrather Weg 201 51377 Leverkusen Germany	Paroxetin Basics 20 mg Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Generics (UK) Limited Station Close Potters Bar Hertfordshire EN6 1TL UK	Pasero 20 mg Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG Theresienhöhe 11 80339 München Germany	Seroxat Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG Theresienhöhe 11 80339 München Germany	Seroxat Suspension	2 mg / ml	Suspension buvable	Voie orale
Allemagne	GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG Theresienhöhe 11 80339 München Germany	Tagonis Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG Theresienhöhe 11 80339 München Germany	Tagonis Suspension	2 mg / ml	Suspension buvable	Voie orale
Allemagne	Heumann Pharma GmbH Südwestpark 50 90449 Nürnberg Germany	Paroxetin Heumann 20 mg Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Allemagne	Hexal AG Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Paroc 20 mg Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Hexal AG Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Paroc 40 mg Filmtabletten	40 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Hexal AG Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Paroxat 20 mg Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Hexal AG Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Paroxat 40 mg Filmtabletten	40 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Hexal AG Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Roxac 20 mg Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Hexal AG Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Roxac 40 mg Filmtabletten	40 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Lichtenstein Pharmazeutica GmbH & Co Industrstr. 26 56218 Mulheim-Karlich Germany	ParoLich 20 Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Hexal AG Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Paroxetin Lindo 20 mg Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Allemagne	Hexal AG Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Paroxetin Lindo 40 mg Filmdabletten	40 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Merck dura GmbH Frankfurter Str. 133 64293 Darmstadt Germany	Paroxedura 20 mg Filmdabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Merck dura GmbH Frankfurter Str. 133 64293 Darmstadt Germany	Paroxedura 30 mg Filmdabletten	30 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Neuraxpharm Arzneimittel GmbH & Co KG Elisabeth-Selbert-Str. 23 D-40764 Langenfeld Germany	Paroxetin-neuraxpharm 20 mg Filmdabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany	Paroxetin-ratiopharm 20 mg Filmdabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany	Paroxetin-ratiopharm 30 mg Filmdabletten	30 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG Theresienhöhe 11 80339 München Germany	Oxepar Suspension	2 mg / ml	Suspension buvable	Voie orale

Allemagne	GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG Theresienhöhe 11 80339 München Germany	Paxil Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG Theresienhöhe 11 80339 München Germany	Paxil Suspension	2 mg / ml	Suspension buvable	Voie orale
Allemagne	Stadapharm GmbH Stadastr. 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Paroxetin STADA 20 mg Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Synthon B.V. Microweg 22 NL-6545 CM Nijmegen The Netherlands	Euplix 20 mg Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	TAD Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Str. 5 D-27472 Cuxhaven Germany	Paroxetin TAD 20 mg Filmtabletten	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Grèce	GlaxoSmithKline A.E.B.E. 266 Kifissias Avenue 15232 Chalandri, Athens Greece	Seroxat	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Grèce	GlaxoSmithKline A.E.B.E. 266 Kifissias Avenue 15232 Chalandri, Athens Greece	Seroxat	30 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Grèce	GlaxoSmithKline A.E.B.E. 266 Kifissias Avenue 15232 Chalandri, Athens Greece	Seroxat	10mg/5ml	Suspension buvable	Voie orale

Hongrie	Apotex Europe Ltd. Rowan House 41 London Street RG 14 Berkshire UK	Apodepi filmtabletta	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Hongrie	Hexal Hungária Kft. Tímár u.20. 1034 Bp	Paretin 20 mg filmtabletta	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Hongrie	Hexal Hungária Kft. Tímár u.20. 1034 Bp	Paretin 40 mg filmtabletta	40 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Hongrie	IIP-Institut für industrielle Pharmazie F&E GmbH Benzstraße 2a D-63741 Aschaffenburg Germany	Parhun filmtabletta	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Hongrie	Generics UK Ltd. Potters Bar EN6 1AG Hertfordshire UK	Parogen 20 mg filmtabletta	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Hongrie	Glaxo Smith Kline Kft. 1124 Bp. Csörsz u. 43. MOM Park Gesztenyés torony Hungary	Paroxat 20 mg filmtabletta	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Hongrie	Glaxo Smith Kline Kft. 1124 Bp. Csörsz u. 43. MOM Park Gesztenyés torony Hungary	Paroxat 30 mg filmtabletta	30 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Hongrie	Glaxo Smith Kline Kft. 1124 Bp. Csörsz u. 43. MOM Park Gesztenyés torony Hungary	Paroxat szirup	2.0 mg/ml	Sirop	Voie orale

Hongrie	Ratiopharm Hungary Kft. Uzsoki u. 36/A 1145 Bp Hungary	Paroxetin ratiopharm 20 mg filmtabletta	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Hongrie	Richter Gedeon Rt. Gyömrői út 19-21. 1103 Bp Hungary	Rextine 20 mg filmtabletta	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Hongrie	Richter Gedeon Rt. Gyömrői út 19-21. 1103 Bp, Hungary	Rexetine 30 mg filmtabletta	30 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Hongrie	Glaxo Smith Kline Kft. 1124 Bp. Csörsz u. 43. MOM Park Gesztenyés torony Hungary	Seroxat 20 mg tabletta	20 mg	Comprimé	Voie orale
Irlande	Rowex Limited, Newtown, Bantry, Co. Cork, Ireland	Paroxetine Tablets 20 mg	20 mg	Comprimé	Voie orale
Irlande	Rowex Limited, Newtown, Bantry, Co. Cork, Ireland	Paroxetine Tablets 40 mg	40 mg	Comprimé	Voie orale
Irlande	Genthon BV, Microweg 22, 6545 CM, Nijmegen, The Netherlands	Meloxat	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Irlande	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Ireland	Paroxetine 2 mg/ml	2 mg/ml	Oral solution	Voie orale
Irlande	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Ireland	Paroxetine Tablets 30 mg	30 mg	Comprimé	Voie orale

Irlande	Norton Healthcare Limited, IVAX Quays, Albert Basin, Royal Docks London E16 2QJ, UK	Paroxetine Tablets 20 mg	20 mg	Comprimé	Voie orale
Irlande	Norton Healthcare Limited, IVAX Quays, Albert Basin, Royal Docks London E16 2QJ, UK	Paroxetine Tablets 30 mg	30 mg	Comprimé	Voie orale
Irlande	Rowex Limited, Newtown, Bantry, Co. Cork, Ireland	Parox Tablets 20 mg	20 mg	Comprimé	Voie orale
Irlande	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare (Ireland) Ltd, Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Ireland	Seroxat Tablets 20 mg	20 mg	Comprimé	Voie orale
Irlande	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare (Ireland) Ltd, Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Ireland	Seroxat Tablets 30 mg	30 mg	Comprimé	Voie orale
Irlande	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare (Ireland) Ltd, Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Ireland	Seroxat Oral Suspension	20 mg / 10 ml	Suspension buvable	Voie orale

Islande	Gerard Laboratories, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Ireland	Paroxetin NM Pharma	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Islande	GlaxoSmithKline ehf, Thverholt 14, P.O.Box 5499, 125 Reykjavik, Iceland	Seroxat	20 mg	Comprimé	Voie orale
Islande	GlaxoSmithKline ehf, Thverholt 14, P.O.Box 5499, 125 Reykjavik, Iceland	Seroxat	2 mg / ml	Mélange	Voie orale
Islande	Omega Farma ehf. Skútuvogi 1H, 104 Reykjavik, Iceland	Paroxat	10 mg	Comprimé	Voie orale
Islande	Omega Farma ehf. Skútuvogi 1H, 104 Reykjavik, Iceland	Paroxat	20 mg	Comprimé	Voie orale
Islande	Omega Farma ehf. Skútuvogi 1H, 104 Reykjavik, Iceland	Paroxat	30 mg	Comprimé	Voie orale
Islande	Synthon BV Microweg 22 6545 CM Nijmegen The Netherlands	Euplix	20 mg	Comprimé	Voie orale

Italie	EG S.p.A. Via Pavia, 6 20136 Milano Italy	Paroxetina EG	20 mg	Comprimé	Voie orale
Italie	Abbot S.p.A. Via Pontina KM 52, 04010 Campo Verde (Aprilia), Latina Italy	Sereupin	20 mg	Comprimé	Voie orale
Italie	Abbot S.p.A. Via Pontina KM 52, 04010 Campo Verde (Aprilia), Latina Italy	Sereupin	2 mg/ml	Suspension buvable	Voie orale
Italie	GlaxoSmithKline S.p.A. Via Fleming 2 37135 Verona Italy	Seroxat	20 mg	Comprimé	Voie orale
Italie	GlaxoSmithKline S.p.A. Via Fleming 2 37135 Verona Italy	Seroxat	2 mg / ml	Suspension buvable	Voie orale
Italie	Merck Generics Italia Spa Via Aquileia 35 Cinisello Balsamo Italy	Paroxetina Merck Generics	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Synthon BV, Microweg 22, 6545 CM, Nijmegen, The Netherlands	Daparox	20 mg	Comprimé	Voie orale

Italie	Valda Laboratori Farmaceutici S.p.A. – Via Zambelletti, 20021 Baranzate Di Bollate, Milano Italy	Eutimil	20 mg	Comprimé	Voie orale
Italie	Valda Laboratori Farmaceutici S.p.A. Via Zambelletti, 20021 Baranzate Di Bollate, Milano Italy	Eutimil	2 mg / ml	Suspension buvable	Voie orale
Lettonie	Medochemie Ltd P.O. Box 51409 CY-3505 Limassol Cyprus	Arketis	20 mg	Comprimé	Voie orale
Lettonie	Glaxo Group Limited Greenford Middlesex UB6 0NN UK	Paroxat	10 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Lettonie	Glaxo Group Limited Greenford Middlesex UB6 0NN UK	Paroxat	20 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Lettonie	Glaxo Group Limited Greenford Middlesex UB6 0NN UK	Paroxat	30 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Lettonie	Glaxo Group Limited Greenford Middlesex UB6 0NN UK	Seroxat	10 mg	Comprimé enrobé	Voie orale

Lettonie	Glaxo Group Limited Greenford Middlesex UB6 0NN UK	Seroxat	20 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Lettonie	Glaxo Group Limited Greenford Middlesex UB6 0NN UK	Seroxat	30 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Lettonie	Gedeon Richter Ltd Gyomroi 19-21 H-1103 Budapest Hungary	Rexetin	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Lettonie	Gedeon Richter Ltd Gyomroi 19-21 H-1103 Budapest Hungary	Rexetin	30 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Lettonie	Hexal AG Industriestrasse 25 Holzkirchen D-83607 Germany	ParoxetinHexal	20 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Lettonie	Hexal AG Industriestrasse 25 Holzkirchen D-83607 Germany	ParoxetinHexal	40 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Lituanie	Hexal AG Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen Germany	ParoxetinHexal	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Lituanie	Hexal AG Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen Germany	ParoxetinHexal	40 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Lituanie	Gedeon Richter Ltd. Gyomroi ut 19-24 1103 Budapest Hungary	Rexetin	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Lituanie	Gedeon Richter Ltd. Gyomroi ut 19-24 1103 Budapest Hungary	Rexetin	30 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Lituanie	SmithKline Beecham plc SB House, Great West road, Brentford, Middlesex, UK	Seroxat	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Lituanie	SmithKline Beecham plc SB House, Great West road, Brentford, Middlesex, UK	Seroxat	30 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Luxembourg	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul, 13 B-1332 Genval Belgium	Aropax	20 mg	Comprimé	Voie orale
Luxembourg	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul, 13 B-1332 Genval Belgium	Aropax	30 mg	Comprimé	Voie orale
Luxembourg	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul, 13 B-1332 Genval Belgium	Aropax	20 mg/10 ml	Suspension buvable	Voie orale

Luxembourg	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul, 13 B-1332 Genval Belgium	Seroxat	20 mg	Comprimé	Voie orale
Luxembourg	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul, 13 B-1332 Genval Belgium	Seroxat	30 mg	Comprimé	Voie orale
Luxembourg	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul, 13 B-1332 Genval Belgium	Seroxat	20 mg /10 ml	Suspension buvable	Voie orale
Luxembourg	Merck s.a., 288 Brusselsesteenweg, B-3090 Overijse Belgium	Merck-Paroxetine 20 mg	20 mg	Comprimé	Voie orale
Malte	Smithkline Beecham Plc SB House Great West Road Bentford TW8 9BD Middlesex United Kingdom	Seroxat	20 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Malte	Actavis hf Reykjavikurvegur 78 220 Hafnarfjordur Iceland	Paxetin	20 mg	Comprimé	Voie orale
Pays-Bas	Centrafarm Services B.V., Nieuwe Donk 9, P.O.Box 289, 4870 Ag Etten-Leur, The Netherlands	Paroxetine CF 20 mg	20 mg	Comprimé	Voie orale

Pays-Bas	Genthon BV Box 7071 GN NIJMEGEN The Netherlands	Paroxetine 20 mg	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pays-Bas	GlaxoSmithKline BV, Huister Heideweg 62, P.O.Box 780, 3700 At Zeist The Netherlands	Seroxat Suspensie 2 mg / ml	2 mg/ml	Suspension buvable	Voie orale
Pays-Bas	GlaxoSmithKline BV, Huister Heideweg 62, P.O.Box 780, 3700 At Zeist The Netherlands	Seroxat 20 mg tablets	20 mg	Comprimé	Voie orale
Pays-Bas	GlaxoSmithKline BV, Huister Heideweg 62, P.O.Box 780, 3700 At Zeist The Netherlands	Seroxat 30 mg tablets	30 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pays-Bas	Hexal Pharma Nederland B.V. Pastoorslaan 28, P.O.Box 251 2182 Bx Hillegom, The Netherlands	Paroxetine 20 mg	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pays-Bas	Hexal Pharma Nederland B.V. Pastoorslaan 28, P.O.Box 251 2182 Bx Hillegom, The Netherlands	Paroxetine 40 mg	40 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pays-Bas	I.C.C. BV P.O.Box 75 6920 Ab Duiven The Netherlands	Paroxetine 20 mg	20 mg	Comprimé	Voie orale

Pays-Bas	Merck Generics BV, Dieselweg 25, NL-3752 Lb Bunschoten, The Netherlands	Paroxetine Merck 20 mg	20 mg	Comprimé	Voie orale
Pays-Bas	Multipharma BV, Gemeenschapspolderweg 28 P.O.Box 216 1382 Gr Weesp The Netherlands	MP-Paroxetine 20 mg	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Norvège	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroxetine Gea	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Norvège	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Demark	Paroxetine Gea	40 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Norvège	Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Austria	Paroxetin Biochemie	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Norvège	Duranor AS, Oslo, Norway	Serodur	20 mg	Comprimé	Voie orale
Norvège	GlaxoSmithKline AS, Forskingsveien 2a, Postbox 180 Vinderen, N-0319, Oslo, Norway	Seroxat	20 mg	Comprimé	Voie orale
Norvège	NM Pharma AS, Lilleakerveien, 2B, Oslo, Norway	Paroxetin NM Pharma	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Norvège	Ratiopharm GmbH, Graf-Acro-Strasse 3, D-89079 Ulm, Germany	Paroxetin Ratiopharm	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Norvège	STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2 – 18, 61118 BAD VILBEL, Germany	Paroxetin Stada	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pologne	Apotex Inc. ul. Homera 46, 04-624 Warsaw Poland	Apo-Parox 20	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pologne	Pliva Kraków Zakłady Farmaceutyczne S.A. ul. Mogilska 80, 31-546 Cracow. Poland	Deprozel 20 mg	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pologne	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Germany	Paxeratio	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pologne	Gedeon Richter Ltd. H-1103 Budapest, Gyömrői ut 19- 21, Hungary	Rexetin	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pologne	GlaxoSmithKline Export Ltd. 980 Great West Road Brentford, Middlesex, TW8 9GS UK	Seroxat	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Pologne	GlaxoSmithKline Export Ltd. 980 Great West Road Brentford, Middlesex, TW8 9GS UK	Seroxat	30 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pologne	Hexal Polska Sp. z o.o. ul Domaniewska 50C 02-672 Warsaw Poland	Paxtin 20	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pologne	Hexal Polska Sp. z o.o. ul Domaniewska 50C 02-672 Warsaw Poland	Paxtin 40	40 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Jaba Farmacêutica, S.A. Edifício Jaba – Rua da Tapada Grande, 2 – Zona Industrial da Abrunheira 2710-089 Sintra	Denerval	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Alpharma ApS Rua Virgilio Correia, 11-A 1600-219 Lisboa Portugal	Paroxetina Alpharma 20 mg Comprimidos	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Biara – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Ramalho Ortigão, 45-A, 1070-228 Lisboa Portugal	Paroxetina Biara 20 mg Comprimidos Revestidos	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, A-6250 Kundl Austria	Paroxetina Sandoz 20 mg Comprimidos	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Portugal	Farma APS – Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua José Galhardo n.º 3, loja 3 - C/v 1750-131 Lisboa Portugal	Paroxetina APS 20 mg Comprimidos Revestidos	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Bexal Produtos Farmacêuticos S.A. Rua Prof. Ricardo Jorge, 5 A- Miraflores 1495-153 Algés	Paroxetina Bexal 20 mg Comprimido revestido por película	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Rua José Galhardo n.º 3, 1750-131 Lisboa Portugal	Paroxetina Generis 20 mg Comprimidos Revestidos	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	GlaxoSmithkline Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3, Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés	Seroxat	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	GlaxoSmithkline Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3, Arquiparque Miraflores 1495-131 Algés	Seroxat	2 mg / ml	Suspension buvable	Voie orale
Portugal	Instituto Luso-Fármaco, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3, Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés	Calmus	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Laboratórios Azevedos – Indústria Farmacêutica, S.A. Estrada Nacional 117-2 2724-503 Alfragide	Oxepar	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Portugal	Instituto Luso-Fármaco, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3, Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés	Oxepar	2 mg / ml	Suspension buvable	Voie orale
Portugal	Medibial – Produtos Médicos e Farmacêuticos, S.A, Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado	Paxetil	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Medibial – Produtos Médicos e Farmacêuticos, S.A, Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado	Paxetil	2 mg / ml	Suspension buvable	Voie orale
Portugal	Merck Genéricos – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Alfredo da Silva, 3 – C, P- 1300-040 Lisboa Portugal	Paroxetina Merck Genericos 20 mg Comprimidos Revestidos	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Merck S.A, Rua Alfredo da Silva, 3-C, P-1300-040 Lisboa Portugal	Paxpar	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda. Edifício Tejo - 6º Piso - Rua Quinta do Pinheiro 2790-143 Carnaxide	Paroxetina Ratiopharm 20 mg Comprimidos	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Synthon B.V. Microweg 22, 6545 CM Nijmegen The Netherlands	Parox	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Portugal	Tecnimede – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua Prof. Henrique de Barros Edifício Sagres, 3º A 2685-338 Prior Velho	Paroxetina Tecnimede 20 mg Comprimidos Revestidos	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Slovaquie	Generics UK Ltd. Station Close, Potters Bar, Herts EN6 1TL UK	Paretin 20 mg	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Slovaquie	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskaes Vej 89 2000 Fraderiksberg Denmark	Parolex 20	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Slovaquie	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskaes Vej 89 2000 Fraderiksberg Denmark	Parolex 40	40 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Slovaquie	ratiopharm GmbH Gras-Orco-Strasse 3 89079 Ulm	Paroxetini-ratiopharm 20 mg	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Slovaquie	Gedeon Richter Ltd. Gyomroi út 19-21 1103 Budapest Hungary	Remood 20 mg	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Slovaquie	Gedeon Richter Ltd. Gyomroi út 19-21 1103 Budapest Hungary	Remood 30 mg	30 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Slovaquie	SmithKlineBeecham Pharmaceuticals 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS UK	Seroxat 20 mg tbl flm	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Slovaquie	SmithKlineBeecham Pharmaceuticals 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS UK	Seroxat 30 mg tbl flm	30 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Slovénie	GlaxoSmithKline d.o.o., družba za promet s farmacevtskimi izdelki, Knezov štradon 90, Ljubljana Slovenia	Paroxat	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Slovénie	GlaxoSmithKline d.o.o., družba za promet s farmacevtskimi izdelki, Knezov štradon 90, Ljubljana Slovenia	Paroxat	30 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Slovénie	GlaxoSmithKline d.o.o., družba za promet s farmacevtskimi izdelki, Knezov štradon 90, Ljubljana Slovenia	Seroxat	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Slovénie	GlaxoSmithKline d.o.o., družba za promet s farmacevtskimi izdelki, Knezov štradon 90, Ljubljana Slovenia	Seroxat	30 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Slovénie	Merck, Proizvodnja in prodaja farmacevtskih in kemijskih proizvodov, d.o.o., Dunajska 156, Ljubljana Slovenia	Parogen	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroxetine GEA	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroxetine GEA	40 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	Alpharma AS, P.O. Box 158, Skoyen, N-0212 Oslo, Norway	Paroxetin Alpharma	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	AWD. Pharma GmbH & Co. KG Leipziger Str. 7-13 01097 Dresden Germany	Paroximed	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	Gerard Laboratories, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Ireland	Paroxetin Scand Pharm	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	GlaxoSmithKline AB, Box 263, SE-431 23 Mölndal, Sweden	Seroxat	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Suède	GlaxoSmithKline AB, Box 263, SE-431 23 Mölndal, Sweden	Seroxat	2 mg /ml	Suspension buvable	Voie orale
Suède	GlaxoSmithKline AB, Box 263, SE-431 23 Mölndal, Sweden	Paroxetin ratiopharm	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	GlaxoSmithKline AB, Box 263, SE-431 23 Mölndal, Sweden	Paroxat	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	GlaxoSmithKline AB, Box 263, SE-431 23 Mölndal, Sweden	Meradel	20 mg	Comprimé	Voie orale
Suède	GlaxoSmithKline AB, Box 263, SE-431 23 Mölndal, Sweden	Eoxat	20 mg	Comprimé	Voie orale
Suède	Heumann Pharma GmbH, Südwestpark 50, 90449 Nürnberg, Germany	Deoxatine 20 mg Filmdragerade tabletter	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	Lichtenstein Pharmazeutica GmbH & Co. Industrstr. 26 56218 Mulheim-Karlich Germany	Mediparox	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	Medis-Danmark A/S Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Denmark	Paroxetin "Medis"	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	Medis-Danmark A/S	Paroxetabs	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

	Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Denmark				
Suède	Medis-Danmark A/S Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Denmark	Parotamed	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	Medis-Danmark A/S Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Denmark	Paraxodil	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	Medis-Danmark A/S Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Denmark	Primoxatine	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	Medis-Danmark A/S Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Denmark	Titroxatine	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	Neuraxpharm Arzneimittel GmbH & Co. KG Elisabeth-Selbert-Str. 23 D-40764 Langenfeld Germany	Isoxatine	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-89079 Ulm, Germany	Paroxin	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2 – 18, 61118 Bad Vilbel, Germany	Parocetan	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Suède	STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2 – 18, 61118 Bad Vilbel, Germany	Paroxiflex	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2 – 18, 61118 Bad Vilbel, Germany	Paroxistad	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	Synthon BV, Microweg 22, 6545 CM Mijmegen, The Netherlands	Euplix	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 5, 27472 Cuxhaven, Germany	Medoxatine	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg	Paroxetina Gea 20 mg	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroxetina Gea 40 mg	40 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	Bexal Farmaceutica S.A. Ventura Rodriguez 7, 5 planta 28008 Madrid Spain	Paroxetina Bexal 20 mg comprimidos EFG	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	Laboratorios Davur S.L. Teide, 4-planta baja Poligono Empresarial La Marina 28700 San Sebastian de los Reyes, Madrid Spain	Paroxetina Davur 20 mg Comprimidos Recubiertos EFT	20 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Espagne	Faes Farma S.A.	Motivan 20 mg,	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

	Maximo Aguirre 14, 48940 Lejona (Vizcaya)	comprimidos			
Espagne	Laboratorios Fournier S.A. Ronda de Poniente 16 28760-Tres Cantos, Madrid Spain	Casbol 20 mg comprimidos con cubierta pelicular	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	GlaxoSmithKline S.A. Severo Ochoa 2 28760 Tres Cantos, Madrid Spain	Seroxat 20 mg comprimidos con cubierta pelicular	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	Laboratorios Alter S.A. Mateo Inurria 30 28036 Madrid Spain	Paroxetina Alter 20 mg comprimidos con cubierta pelicular	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	Laboratorios Belmac S.A. Teide, 4-planta baja Poligono Empresarial La Marina 28700 San Sebastián de los Reyes, Madrid Spain	Xetin 20 mg comprimidos recubiertos	20 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Espagne	Merck Genericos S.L. Ctra.n-152 Km 19 – Poligono Merck 08100 Mollet del Valles, Barcelona Spain	Paroxetina Merck 20 mg Comprimidos recubiertos EFG	20 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Espagne	Mundogen Farma S.A. Marqués de Villabragima 37 28035 Madrid Spain	Paroxetina Mundogen 20 mg comprimidos con cubierta pelicular EFG	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

Espagne	Novartis Farmaceutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764 08013 Barcelona Spain	Frosinor 20 mg Comprimidos con cubierta pelicular	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	Ratiopharm España S.A. Avda. De Burgos, 16D – 5a planta 28036 Madrid Spain	Paroxetina ratiopharm 20 mg comprimidos recubiertos EFT	20 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Espagne	Laboratorios Rimafar S.L. Pololigono Malpica Calle c, No 4 50016 Zaragoza	Paroxetina Rimafar 20 mg comprimidos recubiertos EFT	20 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Espagne	Synthon BV Microweg 22 NL 6545 CM Nijmegen The Netherlands	Paroxetina Synthon	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	Tamarang S.A. Balmes, 84-4-2a 08008 Barcelona Spain	Paroxetina Tamarang	20 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Espagne	Tamarang S.A. Balmes, 84-4-2a 08008 Barcelona Spain	Paroxetina Apotex-Farma	20 mg	Comprimé enrobé	Voie orale
Royaume-Uni	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroxetine 20 mg Tablet	20 mg	Comprimé	Voie orale
Royaume-Uni	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Demark	Paroxetine 40 mg Tablet	40 mg	Comprimé	Voie orale
Royaume-Uni	Alpharma Ltd;	Paroxetine	20 mg	Comprimé	Voie orale

	Whiddon Valley; Barnstaple; N. Devon EX32 8NS, UK	20 mg Tablet			
Royaume-Uni	Alpharma Ltd; Whiddon Valley; Barnstaple; N. Devon EX32 8NS, UK	Paroxetine 30 mg Tablet	30 mg	Comprimé	Voie orale
Royaume-Uni	Apotex Europe Limited; Rowan House; 41 London street; Reading; Berkshire RG1 4PS UK	Paroxetine 20 mg Tablet	20 mg	Comprimé	Voie orale
Royaume-Uni	Generics (UK) Limited; Station Close; Potters Bar; Hertfordshire EN6 1TL, UK	Paroxetine 20 mg Film-coated tablet	20 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Royaume-Uni	GlaxoSmithKline UK Limited Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT UK	Seroxat Tablets 20 mg	20 mg	Comprimé	Voie orale
Royaume-Uni	GlaxoSmithKline UK Limited Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT UK	Seroxat Tablers 30 mg	30 mg	Comprimé	Voie orale

Royaume-Uni	GlaxoSmithKline UK Limited Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT UK	Seroxat Liquid 20 mg/10ml	2 mg / ml	Suspension buvable	Voie orale
Royaume-Uni	GlaxoSmithKline UK Limited Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT UK	Paroxetine Hydrochloride Tablets 20 mg	20 mg	Comprimé	Voie orale
Royaume-Uni	GlaxoSmithKline UK Limited Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT UK	Paroxetine Hydrochloride Tablets 30 mg	30 mg	Comprimé	Voie orale
Royaume-Uni	GlaxoSmithKline UK Limited Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT UK	Paroxetine Hydrochloride Liquid 20mg/10ml	2 mg/ml	Suspension buvable	Voie orale
Royaume-Uni	Lagap Pharmaceuticals Ltd; Woolmer Way; Bordon; Hampshire GU35 9QE, UK	Paroxetine 20 mg Tablet	20 mg	Comprimé	Voie orale
Royaume-Uni	Medis-Danmark A/S Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Danmark	Paroxetine 20 mg Tablet	20 mg	Comprimé	Voie orale

Royaume-Uni	Norton Healthcare Limited; IVAX Quays, Albert Basin, Royal Docks, London E16 2QJ, UK	Paroxetine Hydrochloride Tablets 20 mg	20 mg	Comprimé	Voie orale
Royaume-Uni	Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-89079 Ulm, Germany	Paroxetine 20 mg tablets	20 mg	Comprimé	Voie orale

ANNEXE II

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS
DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT PRÉSENTÉS PAR L'EMEA**

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DES MÉDICAMENTS CONTENANT DE LA PAROXÉTINE (voir Annexe I)

La paroxétine est un dérivé de la phénylpiperidine et un puissant inhibiteur sélectif du recaptage présynaptique de la 5-hydroxytryptamine (5-HT). La paroxétine inhibe le recaptage neuronal de la sérotonine et facilite ainsi la transmission sérotonergique. La paroxétine a été approuvée pour la première fois en 1990 comme antidépresseur au Royaume-Uni. Par la suite, la paroxétine a été approuvée pour le traitement de divers troubles psychiatriques dans tous les États membres de l'UE. Les indications pour lesquelles la paroxétine est actuellement approuvée dans l'UE sont l'épisode dépressif majeur (EDM), le trouble panique, le trouble obsessionnel compulsif (TOC), le trouble anxieux sociale/phobie sociale (PS), le trouble Anxiété généralisée (TAG) et l'Etat de stress post-traumatique (ESPT).

Les réactions de sevrage associées à la paroxétine depuis son enregistrement ont engendré des inquiétudes. Des essais cliniques avec réduction progressive de la dose à la fin du traitement ont montré que 30 % des patients présentaient des symptômes après l'arrêt du traitement par paroxétine, contre 20 % des patients traités par placebo. Bien que la majorité des symptômes signalés dans les essais cliniques n'aient été ni graves, ni d'intensité sévère, il était manifeste, à la lecture des rapports spontanés, que certains patients avaient présenté des symptômes graves et d'intensité sévère à l'arrêt de la paroxétine.

La question du comportement suicidaire chez certains patients traités par paroxétine a fait l'objet de publications et a été abordée au niveau national dans certains États membres. En mai 2003, le Royaume-Uni a procédé à l'examen des données issues d'essais cliniques avec la paroxétine dans le traitement en pédiatrie des TOCs, de la PS et de l'EDM et a conclu que ces données montraient de façon manifeste une association entre l'utilisation de la paroxétine et un risque accru de labilité émotionnelle, notamment auto-agression, hostilité et comportement suicidaire chez les enfants et les adolescents. Diverses analyses suggèrent que le risque de ces événements était 1,5 à 3,2 fois plus élevé avec la paroxétine qu'avec le placebo. De plus, l'efficacité n'a pas pu être démontrée pour cette population. Compte tenu de ces données, le Royaume-Uni a contre-indiqué l'utilisation de la paroxétine chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans présentant des troubles dépressifs majeurs.

Le 13 juin 2003, le Royaume-Uni a saisi l'EMEA en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, dans sa forme modifiée, pour les médicaments contenant de la paroxétine. En se fondant sur les données ci-dessus relatives aux réactions de sevrage et au comportement suicidaire, le Royaume-Uni a considéré qu'il était de l'intérêt de la Communauté de procéder à la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la paroxétine et a demandé l'avis du CHMP sur l'opportunité d'un maintien, d'une modification ou d'un retrait des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant de la paroxétine.

EFFICACITÉ

Une discussion sur l'efficacité des médicaments contenant de la paroxétine a eu lieu au sein du CHMP en se fondant sur les rapports d'évaluation du rapporteur et du co-rapporteur, ainsi que sur les données fournies par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché (TAMM).

Efficacité chez l'adulte

Épisode dépressif majeur

L'efficacité de la paroxétine dans le traitement de la dépression majeure chez l'adulte est établie et appuyée par de nombreux essais à court et long terme. L'efficacité à long terme de la paroxétine dans la dépression a été démontrée dans une étude de maintien d'efficacité de 52 semaines de type «prévention des rechutes»: 12 % des patients recevant de la paroxétine (20-40 mg par jour) ont rechuté, contre 28 % des patients sous placebo.

Trouble obsessionnel compulsif

L'efficacité de la paroxétine dans le traitement des TOCs chez l'adulte a été étudiée lors d'études à court et long termes. Certaines études à court terme ont donné des résultats significatifs et pertinents. L'efficacité à long terme de la paroxétine dans le traitement des TOCs a été étudiée par trois études de maintien d'efficacité sur 24 semaines avec un plan de type «prévention des rechutes». L'une des trois études a montré une différence significative dans la proportion des patients rechutant entre la paroxétine (38 %) et le placebo (59 %).

Trouble panique

L'efficacité de la paroxétine dans le traitement des troubles paniques chez l'adulte a été étudiée lors de quelques études à court et long termes. Des résultats significatifs et pertinents ont été obtenus dans certaines de ces études. L'efficacité à long terme de la paroxétine dans le traitement du trouble panique a été démontrée lors d'une étude de maintien d'efficacité de 24 semaines avec un plan de type «prévention de rechute»: 5 % des patients recevant de la paroxétine (10-40 mg par jour) ont rechuté, contre 30 % des patients sous placebo. Ce résultat a été confirmé par une étude de maintien d'efficacité sur 36 semaines.

Trouble Anxiété sociale/Phobie sociale

L'efficacité de la paroxétine dans le traitement des troubles d'anxiété sociale chez l'adulte a été étudiée dans le cadre de quelques études à court et long termes. Des résultats significatifs et pertinents ont été obtenus dans les études à court terme, mais pas dans les études à long terme. Par conséquent, le CHMP a conclu que l'efficacité à long terme n'était pas suffisamment démontrée.

Trouble Anxiété généralisée

L'efficacité de la paroxétine dans le traitement du TAG chez l'adulte a été étudiée lors de quelques études à court et long termes. Des résultats significatifs et pertinents ont été obtenus dans les études à court terme, mais pas dans les études à long terme. Par conséquent, le CHMP a conclu que l'efficacité à long terme n'avait pas été suffisamment démontrée.

Etat de stress post-traumatique

L'efficacité de la paroxétine dans le traitement de l'ESPT chez l'adulte a été étudiée lors de quelques études à court et long termes. Le CHMP a considéré que, en dépit de certaines insuffisances des études, liées principalement au fait que de nombreux patients présentaient une comorbidité dépressive, l'efficacité avait été démontrée pour cette indication ; en revanche, l'efficacité à long terme n'a pas été suffisamment démontrée.

Sur la base des données évaluées, le CHMP a conclu que la paroxétine est efficace dans le traitement de l'épisode dépressif majeur, du trouble obsessionnel compulsif, du trouble panique avec ou sans agoraphobie, du trouble anxiété sociale/ phobie sociale, du trouble anxiété généralisée et de l'état de stress post-traumatique. Le CHMP pense également que les informations susmentionnées relatives à l'efficacité à long terme doivent être incluses dans la section 5.1 (Propriétés pharmacodynamiques) du Résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Posologie

Le CHMP a également considéré les données disponibles soutenant la posologie recommandée pour chacune des indications ci-dessus. La dose quotidienne recommandée de paroxétine est de 40 mg/jour pour le TOC et le trouble panique et de 20 mg/jour pour les autres indications. Le CHMP s'est en particulier interrogé sur la possibilité d'utilisation de doses plus élevées pour certains patients et sur sa justification à la lecture des données disponibles. À partir des données fournies, le CHMP a noté que dans les études à dose fixe, la courbe dose-efficacité était plate, ce qui ne semble pas indiquer qu'une augmentation des doses recommandées soit avantageuse en termes d'efficacité. En revanche, quelques données cliniques semblent indiquer que l'élévation de la dose pourrait être bénéfique à certains patients.

Sur la base des données disponibles, le CHMP a conclu que si, après utilisation de la dose recommandée pendant plusieurs semaines, une réponse insuffisante était observée, certains patients pourraient bénéficier d'une augmentation graduelle de la posologie (par paliers de 10 mg) jusqu'à une dose maximale de 50 mg/jour pour l' EDM, la PS, le TAG et l' ESPT et jusqu'à une dose maximale de

60 mg/jour pour les TOCs et le trouble panique. Par conséquent, le CHMP a recommandé la modification en ce sens de la section 4.2 (Posologie et mode d'administration) du RCP. De plus, le CHMP a pensé que des informations relatives aux études dose-efficacité devaient être incluses dans la section 5.1 (Propriétés pharmacodynamiques) du RCP.

Efficacité chez l'enfant

Actuellement, l'utilisation de la paroxétine n'est pas autorisée chez les enfants et les adolescents dans les États membres de l'UE. À partir des données fournies par les TAMM, le CHMP a conclu que l'efficacité n'a pas été démontrée chez les enfants et les adolescents présentant un épisode dépressif majeur, comme indiqué dans les essais. On ne dispose pas de suffisamment de preuves concernant l'efficacité de la paroxétine pour le traitement du trouble obsessionnel compulsif et de l'anxiété sociale/ phobie sociale. Conformément aux réponses fournies par les TAMM au CHMP, aucune étude n'a été menée chez les enfants et les adolescents pour les autres indications actuellement approuvées chez l'adulte. Aucune donnée à long terme n'a été soumise.

SÉCURITÉ

Le profil général de sécurité des médicaments contenant de la paroxétine a été réétudié par le CHMP. Une discussion concernant la sécurité des médicaments contenant de la paroxétine a eu lieu au sein du CHMP en se fondant sur les rapports d'évaluation du rapporteur et du co-rapporteur et sur les données présentées par les TAMM. Les principaux problèmes de sécurité abordés étaient le risque de suicide et le risque de réactions de sevrage.

Comportement suicidaire, auto-agressivité et hostilité

Adultes

En se fondant sur l'évaluation des données issues d'essais cliniques et d'études de pharmacovigilance, le CHMP a conclu qu'il existe une possibilité de risque accru de comportement suicidaire lié à l'utilisation de la paroxétine chez les jeunes adultes (18-29 ans), même si l'augmentation du risque n'est pas statistiquement significative.

Dans les groupes d'âges plus vieux, une telle augmentation n'a pas été observée. Les résultats provenant d'études d'observation n'indiquent aucun risque accru de comportement suicidaire chez les patients ayant reçu une prescription de paroxétine et de même, les données post-commercialisation indiquent des taux faibles de comportements suicidaires. Les essais cliniques indiquent des taux aussi faibles chez des patients traités par placebo et par paroxétine. Les taux observés chez les patients présentant d'autres troubles, pour lesquels la paroxétine est indiqué, sont également faibles.

Enfants et adolescents

Les données globales provenant d'essais cliniques indiquent un risque accru de comportements suicidaires et hostiles dans la population des enfants et des adolescents (7-17 ans). L'incidence d'événements possibles liés au suicide et à l'autoagression dans le groupe paroxétine était 2 à 3 fois plus importante que dans le groupe placebo, tandis que les événements à type d'hostilité dans le groupe paroxétine se produisaient avec une fréquence 6 fois plus élevée que celle observée dans le groupe placebo. Les comportements suicidaires associés à la paroxétine dans les essais cliniques étaient plus manifestes dans les études sur la dépression que dans celles sur le TOC ou la PS. Des événements hostiles ont été observés de façon plus nette dans les études sur le TOC que dans les études sur la dépression. Compte tenu de ces résultats, le CHMP a considéré qu'une mention déconseillant l'utilisation de la paroxétine chez les enfants et les adolescents devait être incluse dans la rubrique 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) du RCP et que les informations concernant les effets indésirables fournies par les essais cliniques devaient être incluses dans la rubrique 4.8 (Effets indésirables) du RCP.

Nouvelles informations disponibles depuis l'avis émis par le CHMP, le 22 avril 2004: Études réalisées à l'aide de la GPRD

Durant le processus de prise de décision relatif à la saisine au titre de l'article 31 sur la paroxétine, suite à l'avis du CHMP du 22 avril 2004, le Royaume-Uni a signalé à la Commission européenne l'existence de trois nouvelles études concernant directement cette question. A la suite d'une réunion du Comité permanent, la Commission a demandé au CHMP d'examiner les nouvelles données disponibles.

Ces nouvelles données examinées par le CHMP comprennent trois études (dont seulement une publiée) réalisées à partir de la base de données britannique de recherche en matière de médecine générale (GPRD). Ces études ont examiné le risque de comportements suicidaires (comprenant les suicides réussis, les tentatives de suicide et les idées suicidaires) associé à l'usage de divers antidépresseurs. Bien que les trois analyses se fondent sur les informations émanant de la même base de données, elles diffèrent quelque peu en termes de plan, de définitions, de choix des produits spécifiques comparés ainsi que sur la période de recueil des données cliniques examinée. En substance, des méthodes similaires ont été employées pour examiner les différences de risque d'événements suicidaires parmi les patients suivis en médecine générale et traités par différents antidépresseurs.

En ce qui concerne les adultes, les trois études n'ont pas indiqué de différence significative du risque de comportements suicidaires entre les patients recevant différents antidépresseurs ou différentes classes d'antidépresseurs (en particulier, antidépresseurs tricycliques – TCA – comparés aux inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine - SSRI - comparés aux autres antidépresseurs). En ce qui concerne les enfants et les adolescents, bien qu'aucun suicide réussi n'ait été constaté, un risque accru de comportements suicidaires ou auto-agressifs a été observé chez des patients traités par SSRI par rapport à ceux traités par TCA, ainsi que chez les patients recevant de la paroxétine par rapport à ceux traités par d'autres SSRI. Ces études n'ont pas montré d'augmentation statistiquement significative des événements suicidaires et auto-agressifs chez les adultes jeunes. En outre, l'une des études a analysé le risque de comportement suicidaire en fonction de l'indication. Les résultats montrent une corrélation entre le risque de comportement suicidaire sous paroxétine et l'existence d'un antécédent de trouble dépressif, mais aucune corrélation en cas d'antécédent de trouble anxieux, seul ou associé à un trouble dépressif.

Sur la base des données nouvellement évaluées, le CHMP a conclu ce qui suit :

- Les nouveaux éléments ressortant des études réalisées à l'aide de la GPRD sont plus exposés à divers biais, notamment la confusion sur l'indication, que les données issues des essais cliniques. C'est pourquoi, bien que les données provenant des études réalisées à l'aide de la GPRD ne confirment apparemment pas les résultats des essais cliniques en ce qui concerne le risque accru chez les patients présentant des troubles anxieux ou chez les adultes jeunes, le fait que ces risques aient été observés au cours d'essais cliniques justifie une mise en garde dans le résumé des caractéristiques du produit sur le risque de suicide/idées suicidaires chez les enfants et adolescents indépendamment de l'indication, ainsi qu'une mise en garde concernant les adultes jeunes.
- Une augmentation des comportements suicidaires chez les enfants et les adolescents avait déjà été observée dans les essais cliniques et les données post-commercialisation, le CHMP n'a donc pas considéré que les nouvelles données apportaient de nouvelles connaissances à cet égard.

À la lumière de ce qui précède, le CHMP a confirmé ses conclusions antérieures concernant le risque de comportement suicidaire chez les patients recevant de la paroxétine. C'est pourquoi, le CHMP a conclu que la mention précédemment adoptée déconseillant l'utilisation de la paroxétine chez les enfants et adolescents, et figurant en section 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) du RCP ainsi que la mise en garde concernant les adultes jeunes devaient demeurer inchangées.

Réactions de sevrage

Adultes

Les données fournies par les essais cliniques, les rapports spontanés et les publications montrent que les réactions de sevrage liées à la paroxétine sont courantes à l'arrêt du traitement. Dans les essais cliniques, l'apparition d'événements indésirables à l'arrêt du traitement a lieu chez 30 % des patients traités par paroxétine, contre 20 % des patients traités par placebo.

Les événements indésirables les plus souvent signalés sont les sensations vertigineuses, les troubles sensoriels, les troubles du sommeil, l'anxiété et les céphalées. Parmi les autres réactions de sevrage observées à l'arrêt de la paroxétine, on peut citer l'agitation, les nausées, les tremblements, la confusion, la transpiration, la diarrhée, les palpitations, l'instabilité émotionnelle, l'irritabilité et les troubles visuels. En général, ces événements sont légers à modérés, surviennent au cours de la première semaine suivant l'arrêt du traitement et disparaissent dans les deux semaines. En revanche, chez un nombre significatif d'individus, ils peuvent être plus graves et plus longs (2 à 3 mois, voire plus). Les données évaluées n'indiquent aucun signe de dépendance à la paroxétine.

L'analyse des données fournies par les essais cliniques et les rapports spontanés indique que le risque de réactions de sevrage dépend de plusieurs facteurs, notamment de la durée et de la dose de traitement, ainsi que de la vitesse de réduction de la dose. Par conséquent, les patients traités par doses élevées, ceux traités sur une longue durée et ceux dont le traitement a été brusquement arrêté, peuvent présenter un risque accru de symptômes de sevrage lors de l'arrêt du traitement par paroxétine.

Compte tenu de ces conclusions, le CHMP a considéré qu'il convenait d'inclure dans les rubriques correspondantes du RCP des règles à suivre lors de l'arrêt de la paroxétine (réduction progressive de posologie), ainsi qu'un avertissement et une description des symptômes de sevrage observés à l'arrêt de la paroxétine ; des formes pharmaceutiques/dosages adaptés doivent être disponibles afin de faciliter la diminution progressive des doses.

Enfants et adolescents

Dans les essais cliniques, 28 % des patients traités par paroxétine ont présenté des symptômes de sevrage, contre 19 % des patients traités par placebo. Chez les enfants et les adolescents, les symptômes de sevrage les plus fréquents sont les céphalées, les sensations vertigineuses, les nausées, la nervosité et les douleurs abdominales. La plupart des symptômes de sevrage sont légers ou modérés. Aucun n'a nécessité la reprise du traitement. Aucun signe de dépendance à la paroxétine n'a été observé, mais on ne dispose pas de données à long terme.

Grossesse/nouveau-nés

Le CHMP a étudié les données disponibles provenant des publications et des rapports spontanés concernant les réactions de sevrage chez les nouveau-nés dont les mères ont utilisé de la paroxétine pendant la grossesse. Des symptômes tels que détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, instabilité de température, difficulté d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexivité, tremblements, agitation, irritabilité, léthargie, pleurs constants, somnolence et sommeil difficile peuvent survenir.

Sur la base des données disponibles, le CHMP a considéré que les informations ci-dessus concernant les symptômes pouvant apparaître chez les nouveau-nés dont les mères ont utilisé de la paroxétine au cours des derniers mois de grossesse devaient être incluses dans la rubrique 4.6 (Grossesse et allaitement) du RCP.

Akathisie

Les données disponibles, notamment les données d'essais cliniques, indiquent un risque accru d'akathisie associé à l'utilisation de la paroxétine. Cet événement est plus susceptible de se produire pendant les premières semaines de traitement.

Étant donné les informations ci-dessus, le CHMP a conclu qu'un avertissement devait être inclus dans la rubrique 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) du RCP afin d'indiquer le risque de développement d'akathisie chez les patients traités par paroxétine.

Sécurité à long terme chez l'enfant

Le CHMP a noté le manque de données de sécurité à long terme pour les enfants et les adolescents concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

CONCLUSION GÉNÉRALE SUR LE RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE

En ce qui concerne l'efficacité, le CHMP a conclu que la paroxétine est efficace pour le traitement de l'épisode dépressif majeur, du trouble obsessionnel compulsif, du trouble panique avec et sans agoraphobie, du trouble anxiété sociale/phobie sociale, du trouble anxiété généralisée et de l'état de stress post-traumatique chez l'adulte. Le CHMP a également conclu que l'efficacité n'a pas été démontrée chez les enfants et les adolescents présentant un épisode dépressif majeur. On ne dispose pas d'assez de preuves concernant l'efficacité de la paroxétine pour cette population dans le traitement du trouble obsessionnel compulsif et de l'anxiété sociale/phobie sociale. On ne dispose d'aucune étude chez les enfants et les adolescents pour les autres indications actuellement approuvées chez l'adulte.

En ce qui concerne la sécurité, les données provenant d'essais cliniques montrent que la paroxétine est associée à un risque accru de comportements suicidaires et hostiles dans la population pédiatrique (7-17 ans). Sur la base des données d'essais cliniques et d'études de pharmacovigilance, il y a une possibilité de risque accru de comportement suicidaire associé à la paroxétine chez les jeunes adultes (18-29 ans). La paroxétine est associée à des réactions de sevrage qui peuvent être d'intensité sévère et d'évolution prolongée. L'utilisation de la paroxétine a été associée au développement d'akathisie.

Par conséquent, le CHMP a considéré que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la paroxétine dans les indications approuvées est favorable et que les autorisations de mise sur le marché devaient être maintenues conformément aux éléments suivants :

- Résumé des caractéristiques du produit défini dans l'annexe III de l'avis du CHMP en insistant sur les points suivants :

- Indications thérapeutiques

Traitement de

- Épisode dépressif majeur
- Trouble obsessionnel compulsif
- Trouble panique avec et sans agoraphobie
- Troubles anxiété sociale/phobie sociale
- Trouble anxiété généralisée
- Etat de stress post-traumatique

- Posologie et mode d'administration

Révision du texte pour inclure la possibilité d'une augmentation de la dose recommandée si une réponse insuffisante est observée après quelques semaines de traitement à la dose recommandée.

Renforcement des avertissements concernant les symptômes de sevrage observés à l'arrêt de la paroxétine et la nécessité d'une réduction progressive de la posologie.

Ajout d'informations concernant le manque d'efficacité et le risque accru de comportements suicidaires et hostiles chez les enfants et les adolescents (7-17).

- Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Ajout/renforcement des avertissements concernant l'absence d'efficacité et le risque accru de comportements suicidaires et hostiles chez les enfants et les adolescents (7-17), de suicide/d'idées suicidaires et de symptômes de sevrage.

- Grossesse et allaitement

Ajout d'informations sur les symptômes susceptibles d'apparaître chez le nouveau-né après utilisation de paroxétine par la mère au cours des derniers mois de grossesse.

- Effets indésirables

Détail des symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement par paroxétine et ajout d'informations sur les événements indésirables observés au cours des essais cliniques en pédiatrie.

- Propriétés pharmacodynamiques

Ajout d'informations concernant l'efficacité à long terme de la paroxétine et les études dose-efficacité.

- Conditions définies dans l'annexe IV de l'avis du CHMP, notamment la présentation semestrielle de rapports périodiques relatifs à la sécurité pendant les deux prochaines années.

Après avoir examiné les données supplémentaires disponibles suite à l'avis du 22 avril 2004, le CHMP a conclu que ces données ne changent ni ses conclusions ni ses recommandations précédentes.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Considérant que

- Le Comité a considéré la saisine en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, dans sa forme modifiée, pour les médicaments contenant de la paroxétine.

- Le Comité a considéré que les médicaments contenant de la paroxétine sont efficaces pour le traitement de l'épisode dépressif majeur, du trouble obsessionnel compulsif, du trouble panique avec et sans agoraphobie, du trouble anxiété sociale/phobie sociale, du trouble anxiété généralisée et de l'état de stress post-traumatique chez l'adulte.

- Le Comité a considéré que l'efficacité n'a pas été démontrée pour les enfants et les adolescents présentant un trouble dépressif majeur. On dispose de preuves insuffisantes concernant l'efficacité de la paroxétine dans cette population pour le traitement du trouble obsessionnel compulsif et de l'anxiété sociale/phobie sociale. On ne dispose d'aucune étude chez les enfants et les adolescents pour les autres indications actuellement approuvées pour les adultes.

- Le Comité a conclu que les médicaments contenant de la paroxétine posaient des problèmes de sécurité. La paroxétine est associée à un risque accru de comportements suicidaires et hostiles dans la population pédiatrique (7-17 ans), une possibilité de risque accru de comportements suicidaires chez les jeunes adultes (18-29 ans), et est également associée à des réactions de sevrage qui peuvent être d'intensité sévère et de durée prolongée, ainsi qu'au développement d'une akathisie.

- Le Comité a, par conséquent, considéré que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la paroxétine était favorable pour le traitement de l'épisode dépressif majeur, du trouble obsessionnel compulsif, du trouble panique avec et sans agoraphobie, du trouble anxiété sociale/phobie sociale, du trouble anxiété généralisée et de l'état de stress post-traumatique chez l'adulte.

En conséquence, le CHMP a recommandé le maintien des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la paroxétine indiqués à l'annexe I, dans sa forme modifiée, conformément au RCP défini à l'annexe III et dans les conditions définies à l'annexe IV.

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Note: Ce Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est celui annexé à la décision de la Commission relative à la saisine communautaire conformément à l'article 31 des médicaments contenant de la paroxétine. Ce texte doit être considéré comme valide au moment de la décision de la Commission.

Après la décision de la Commission, ce RCP fera, si nécessaire, l'objet de mises à jour par les autorités compétentes de l'état-membre. Par conséquent, ce RCP peut ne pas correspondre à la version actuelle.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

<Nom de marque> <Dosage> <Forme pharmaceutique>

[A compléter localement]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

<Chaque <comprimé><comprimé enrobé><comprimé pelliculé> contient <10 mg><20 mg><30 mg><40 mg> de paroxétine

<Chaque ml de <solution buvable><suspension buvable> contient <2 mg> de paroxétine

[A compléter localement]

3. FORME PHARMACEUTIQUE

<Comprimé><Comprimé enrobé><Comprimé pelliculé>

<Solution buvable><Suspension buvable>

[A compléter localement]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 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.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

<Les comprimés doivent être avalés plutôt que croqués>

<Bien agiter le flacon avant toute utilisation>

[A compléter localement]

EPISODE DÉPRESSIF MAJEUR

La posologie recommandée est de 20 mg par jour.

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

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

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

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

TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS

La posologie recommandée est de 40 mg par jour. Le traitement sera débuté à la dose de 20 mg par jour, qui pourra être augmentée progressivement par paliers de 10 mg jusqu'à la dose recommandée. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose, jusqu'à un maximum de 60 mg par jour.

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

TROUBLE PANIQUE

La posologie recommandée est de 40 mg par jour. Le traitement sera débuté à la dose de 10 mg par jour, qui pourra être augmentée progressivement par paliers de 10 mg en fonction de la réponse thérapeutique jusqu'à la dose recommandée. Une faible dose initiale est recommandée afin de minimiser l'aggravation potentielle des symptômes du trouble panique, pouvant survenir en début de traitement. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose, jusqu'à un maximum de 60 mg par jour.

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

TROUBLE ANXIÉTÉ SOCIALE/PHOBIE SOCIALE

La posologie recommandée est de 20 mg par jour. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose par paliers de 10 mg, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour. L'utilisation à long terme doit être régulièrement évaluée (voir rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

TROUBLE ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE

La posologie recommandée est de 20 mg par jour. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose par paliers de 10 mg, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour. L'utilisation à long terme doit être régulièrement évaluée (voir rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

ETAT DE STRESS POST-TRAUMATIQUE

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

INFORMATIONS GÉNÉRALES

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

Un arrêt brutal du traitement doit être évité (voir rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et Précautions particulières d'emploi et 4.8 Effets indésirables).

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

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

Populations particulières

- **Sujets âgés :**

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

- **Enfants et adolescents (7-17 ans):**

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

- **Enfants âgés de moins de 7 ans :**

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

- **Insuffisance hépatique ou rénale :**

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la paroxétine ou à l'un des excipients.

La paroxétine est contre-indiquée en association aux Inhibiteurs de la Monoamine Oxidase (IMAO).

Le traitement avec la paroxétine pourra être initié :

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

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

La paroxétine ne doit pas être utilisée en association avec la thioridazine. En effet, comme les autres inhibiteurs du CYP450 2D6, elle est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de thioridazine (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). L'administration de thioridazine seule peut conduire à un allongement de l'intervalle QTc associé à des arythmies ventriculaires graves telles que des torsades de pointe, et à une mort subite.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Le traitement par la paroxétine doit être initié avec prudence 2 semaines après l'arrêt d'un traitement par IMAO non sélectif ou 24 heures après l'arrêt d'un IMAO sélectif. La dose de paroxétine doit être augmentée progressivement jusqu'à obtention d'une réponse thérapeutique optimale (voir rubriques 4.3 Contre-indications et 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Enfants et adolescents (7-17 ans):

La paroxétine est déconseillée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Au cours des essais cliniques, des comportements suicidaires (tentatives de suicide et pensées suicidaires) et à type d'hostilité (plus particulièrement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés chez les enfants et adolescents traités par la paroxétine que chez ceux traités par un placebo. De plus, dans ces essais, l'efficacité n'a pas été suffisamment démontrée et les données de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation, et le développement cognitif et comportemental font défaut (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).

Suicide/ idées suicidaires

La dépression est associée à une augmentation du risque d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide. Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative.

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

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

Le risque de tentative de suicide ou de pensées suicidaires est accru chez les patients ayant des antécédents de comportement ou de pensées suicidaires, ou chez ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débiter le traitement. Ces patients devront être étroitement surveillés pendant le traitement.

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

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

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

Akathisie

L'utilisation de la paroxétine a été associée à l'apparition d'akathisie, caractérisée par une sensation intérieure d'impatience et d'agitation psychomotrice, telle qu'une impossibilité de rester assis ou debout tranquillement, associée en général à un sentiment de désarroi. Ces symptômes surviennent

plutôt dans les premières semaines de traitement. Chez les patients développant ces symptômes, une augmentation de posologie peut être préjudiciable.

Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques

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

La paroxétine ne doit pas être utilisée en association avec les précurseurs de la sérotonine (comme le L-tryptophane, l'oxitriptan) en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir rubriques 4.3 Contre-indications et 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions)

Manie

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

Insuffisance rénale/hépatique

Une attention particulière est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

Diabète

Les traitements par Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) peuvent déséquilibrer le contrôle glycémique des patients diabétiques. L'adaptation des doses d'insuline et/ou de l'hypoglycémiant oral peut s'avérer nécessaire.

Epilepsie

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

Convulsions

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

Electroconvulsivothérapie (ECT)

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

Glaucome

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

Pathologies cardiaques :

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

Hyponatrémie

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

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

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

Hémorragies

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

Le risque peut être accru chez les patients âgés.

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

<Parabens>

<La suspension buvable de paroxétine contient de l'hydroxybenzoate de méthyl et de propyl (parabens), connu pour entraîner des urticaires, généralement des réactions de type retardé comme des dermatites de contact, mais rarement des réactions immédiates avec un bronchospasme> [A compléter localement]

Symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement par paroxétine

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

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

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

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

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

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

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 (incluant IMAO, L-tryptophane, triptans, tramadol, linézolide, ISRS, lithium et préparations à base de millepertuis- *Hypericum perforatum*) peut entraîner une majoration des effets de la sérotonine (syndrome sérotoninergique : voir rubriques 4.3 Contre-indications et 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

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

Enzymes du métabolisme

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

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

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire lorsque la paroxétine est associée à des inducteurs enzymatiques (ex : carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, phénytoïne). Tout ajustement ultérieur de posologie sera basé sur l'effet clinique observé (tolérance et efficacité).

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

Anti-convulsivants : carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium. L'administration concomitante ne semble pas avoir d'influence sur le profil pharmacocinétique/dynamique chez les patients épileptiques.

Inhibition du CYP2D6 par la paroxétine

Comme d'autres antidépresseurs, parmi lesquels d'autres ISRS, la paroxétine inhibe l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450 hépatique. L'inhibition de cette isoenzyme peut entraîner l'augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments associés métabolisés par elle. Ces médicaments comprennent certains antidépresseurs tricycliques (clomipramine, nortriptyline et désipramine), les neuroleptiques de type phénothiazine (ex : perphénazine et thioridazine, voir rubrique 4.3 Contre-indications), la rispéridone, certains antiarythmiques de type 1c (ex : propafénone et flecaïnide) et le métoprolol. Il n'est pas recommandé d'utiliser la paroxétine en association avec le métoprolol lorsqu'il est administré dans l'insuffisance cardiaque, en raison d'un index thérapeutique étroit du métoprolol dans cette indication.

Alcool

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

Anticoagulants oraux :

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

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

Une interaction pharmacodynamique peut se produire entre la paroxétine et les AINS/acide acétylsalicylique. L'administration concomitante de ces médicaments peut augmenter le risque hémorragique (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et Précautions particulières d'emploi) . La prudence est conseillée chez les patients traités par des ISRS en association avec des anticoagulants oraux, des médicaments agissant sur la fonction plaquettaire ou susceptibles d'augmenter le risque de saignement (ex : antipsychotiques atypiques tels que la clozapine, les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'aspirine, les AINS et les inhibiteurs de la COX-2) ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'anomalies de l'hémostase ou souffrant de pathologies qui les prédisposent aux saignements.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

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

La paroxétine ne sera utilisée pendant la grossesse que si elle est strictement nécessaire. Les femmes envisageant ou débutant une grossesse en cours de traitement doivent être engagées à consulter leur

médecin. Une interruption brutale du traitement doit être évitée au cours de la grossesse (voir «Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt de la paroxétine », rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

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

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

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 Données de sécurité pré-clinique).

Allaitement

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

Dans les études publiées, les concentrations sériques des nourrissons allaités étaient indétectables (<2 ng/ml) ou très faibles (<4 ng/ml). Aucun signe d'un effet du médicament n'a été observé chez ces nourrissons. Néanmoins, le traitement par la paroxétine est déconseillé pendant l'allaitement, à moins que les bénéfices attendus chez la mère ne justifient les risques potentiels pour le nourrisson.

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par système organe et fréquence.

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

Troubles hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquents : saignements anormaux, principalement cutanéomuqueux (surtout ecchymoses)

Très rare : thrombocytopénie

Troubles du système immunitaire

Très rare : réactions allergiques (incluant urticaire et œdème de Quincke)

Troubles endocriniens

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : diminution de l'appétit

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

Troubles psychiatriques

Fréquents : somnolence, insomnie

Peu fréquents : confusion, hallucinations

Rares : réactions maniaques, agitation, anxiété, dépersonnalisation, attaques de panique, akathisie (voir rubrique 4.4 Mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi)

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

Troubles du système nerveux

Fréquents : sensations vertigineuses, tremblements

Peu fréquents : syndromes extrapyramidaux

Rares : convulsions

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

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

Troubles oculaires

Fréquent : vision trouble

Très rare : glaucome aigu

Troubles cardiaques

Peu fréquent : tachycardie sinusale

Rare : bradycardie

Troubles vasculaires

Peu fréquents : élévations ou diminutions transitoires de la pression artérielle.

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquent : bâillements

Troubles gastro- intestinaux

Très fréquent : nausées

Fréquent : constipation, diarrhée, sécheresse buccale

Très rare : saignements gastro-intestinaux

Troubles hépto-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 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.

Troubles cutanés et du tissu sous-cutané

Fréquent : hypersudation
Peu fréquent : éruption cutanée, prurit
Très rare : réactions de photosensibilisation

Troubles du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : rétention urinaire

Troubles des organes de reproduction et du sein

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

Troubles musculo-squelettiques

Rare : arthralgie, myalgie

Troubles généraux

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

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), 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 Posologie et Mode d'administration et 4.4 Mises en garde spéciales et Précautions particulières d'emploi).

EFFETS INDÉSIRABLES AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES PÉDIATRIQUES

Au cours d'essais cliniques à court terme (jusqu'à 10-12 semaines) chez l'enfant et l'adolescent, les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients traités par la paroxétine, avec une fréquence $\geq 2\%$ et au moins deux fois supérieure à celle observée dans le groupe placebo : augmentation des comportements suicidaires (incluant tentatives de suicide et pensées suicidaires), comportements d'auto-agression et augmentation de l'hostilité. Pensées suicidaires et tentatives de suicide ont été principalement observées au cours des essais cliniques chez des adolescents atteints d'épisodes dépressifs majeurs. L'augmentation de l'hostilité a notamment été observée chez les enfants souffrant de troubles obsessionnels compulsifs en particulier chez les enfants de moins de 12 ans. Les autres effets indésirables observés plus souvent dans le groupe paroxétine comparativement au groupe placebo étaient : diminution de l'appétit, tremblement, hypersudation, hyperkinésie, agitation, labilité émotionnelle (incluant pleurs et fluctuations de l'humeur).

Dans les études comportant un schéma d'arrêt progressif du traitement, les symptômes rapportés durant la phase de réduction de posologie ou à l'arrêt du traitement, avec une fréquence $\geq 2\%$ 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 (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et Précautions particulières d'emploi).

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, à côté des symptômes mentionnés en rubrique 4.8 Effets indésirables, les symptômes suivants ont été observés : vomissements, mydriase, fièvre, modifications de la pression artérielle, céphalées, contractions musculaires involontaires, agitation, anxiété et tachycardie. Les patients se sont généralement rétablis sans séquelles sérieuses, même dans les cas où des doses allant jusqu'à 2000 mg avaient été prises, seules. Des effets tels que coma ou modifications de l'ECG, d'évolution très rarement fatale, ont été rapportés occasionnellement, généralement en cas de polyintoxications avec d'autres médicaments psychotropes, voire de l'alcool.

Traitement

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

Le traitement comporte par les mêmes mesures générales que pour tout surdosage avec des antidépresseurs. Lorsque cela est approprié, l'estomac devra être vidé, soit par induction de vomissements, soit par lavage ou les deux. Le traitement pourra être complété par l'administration répétée de charbon activé, 20 à 30 g toutes les 4 à 6 heures pendant les 24 heures suivant le surdosage. Une surveillance régulière des constantes vitales et une observation étroite des patients sont indiquées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : antidépresseur - Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
Code ATC : N06 AB 05

Mécanisme d'action

La paroxétine est un inhibiteur puissant et sélectif de la recapture de la 5-hydroxytryptamine (5HT, sérotonine). Son action antidépressive et son efficacité dans le traitement des Troubles Obsessionnels Compulsifs, du trouble Anxiété Sociale/Phobie Sociale, du trouble Anxiété Généralisée, de l'Etat de stress post-traumatique et du trouble Panique semblent être dues à son inhibition spécifique de la recapture de la sérotonine dans les neurones cérébraux.

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

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

En relation avec cette action sélective, des études *in vitro* ont montré que, contrairement à la plupart des antidépresseurs tricycliques, la paroxétine a peu d'affinité pour les récepteurs alpha 1, alpha 2, et beta adrénergiques, dopaminergiques (D2), 5HT1 apparentés, 5-HT2 et histaminergiques (H1). Cette absence d'interaction avec les récepteurs post-synaptiques *in vitro* est corroborée par des études *in vivo* qui démontrent l'absence d'effet dépresseur sur le système nerveux central ainsi que de propriétés hypotensives.

Effets pharmacodynamiques :

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

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

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

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

Contrairement aux antidépresseurs qui inhibent la recapture de la noradrénaline, les études indiquent que la paroxétine a une faible propension à inhiber les effets anti-hypertenseurs de la guanéthidine. Dans le traitement des troubles dépressifs, la paroxétine montre une efficacité comparable aux antidépresseurs standards.

La paroxétine peut avoir un intérêt thérapeutique chez les patients ne répondant pas aux thérapeutiques standards.

La prise matinale de la paroxétine n'a pas d'effet préjudiciable sur la qualité ou la durée du sommeil. De plus, les patients sont susceptibles d'améliorer leur sommeil quand ils répondent au traitement par la paroxétine.

Dose réponse

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

Efficacité long terme :

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

L'efficacité à long terme de la paroxétine dans les troubles obsessionnels compulsifs a été démontrée par 3 études de maintien d'efficacité sur 24 semaines, de type « prévention des rechutes ». L'une des 3 études a montré une différence significative entre la proportion des rechutes sous paroxétine (38%) et celle sous placebo (59%).

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

L'efficacité à long terme de la paroxétine dans le traitement du trouble Anxiété Sociale, du trouble Anxiété Généralisée et de l'Etat de stress post-traumatique n'a pas été suffisamment démontrée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La paroxétine est bien absorbée par voie orale et subit un effet de premier passage hépatique. En raison de cet effet, la quantité de paroxétine présente dans la circulation systémique est inférieure à celle absorbée par le tractus gastro-intestinal. Une saturation partielle de l'effet de premier passage hépatique et une diminution de la clairance plasmatique surviennent quand l'exposition de l'organisme au produit augmente après prise de doses uniques plus élevées ou de doses répétées. Il en résulte une augmentation disproportionnée des concentrations plasmatiques, entraînant des paramètres pharmacocinétiques non constants et par conséquent, une cinétique non linéaire du produit. Cependant, cette non linéarité est généralement faible et limitée aux sujets présentant des taux plasmatiques bas lors de l'administration de faibles doses.

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

Distribution

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

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

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

Chez l'animal, de faibles quantités passent dans le lait maternel et chez le fœtus.

Métabolisme

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

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

Élimination

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

L'élimination de la paroxétine s'effectue donc presque entièrement sous forme métabolisée.

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

La demi-vie d'élimination est variable, mais généralement de 24 heures.

Populations particulières

Sujets âgés, sujets insuffisants rénaux/ hépatiques

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

5.3 Données de sécurité pré-cliniques

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

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[A compléter localement]

6.2 Incompatibilités

[A compléter localement]

6.3 Durée de conservation

[A compléter localement]

6.4 Précautions particulières de conservation

[A compléter localement]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[A compléter localement]

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

[A compléter localement]

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

[A compléter localement]

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter localement]

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

[A compléter localement]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

ANNEXE IV
CONDITIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Conditions des autorisations de mise sur le marché

- Les États membres doivent s'assurer que les formes pharmaceutiques/dosages adaptés soient disponibles afin de faciliter les changements de doses progressifs, conformément aux recommandations de posologie indiquées dans le RCP joint à l'annexe III du présent avis.
- Des rapports semestriels relatifs à la sécurité doivent être fournis aux États membres de référence et/ou aux autorités nationales compétentes pendant les deux prochaines années.