



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 février 2018

paroxetine (mésilate)

DIVARIUS 20 mg, comprimé pelliculé sécable

B/14 (CIP : 3400936011250)

B/28 (CIP : 3400936011311)

Laboratoire CHIESI SAS

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

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

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

02 CONTEXTE

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

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

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

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

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

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement de:

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

Divarius est indiqué chez les adultes. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

4.1.1 Episode dépressif majeur

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

4.1.2 Trouble Anxiété Sociale

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

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

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

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

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

4.1.3 Etat de stress post-traumatique

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

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

04.2 Tolérance/Effets indésirables

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

04.3 Données de prescription

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

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

04.4 Stratégie thérapeutique

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

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

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

05.1 Service Médical Rendu

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.1.2 Troubles obsessionnels compulsifs

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

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

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

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

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

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

5.1.3 Troubles paniques avec ou sans agoraphobie

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

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

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

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

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

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

5.1.4 Trouble de l'anxiété sociale ou phobie sociale

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

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

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

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

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

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

5.1.5 Trouble anxieux généralisé

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

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

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

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

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

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

5.1.6 Etat de stress post-traumatique

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

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

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

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

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

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

05.2 Recommandations de la Commission

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

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

▮ Conditionnements

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

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DIVARIUS 20 mg 20/03/2013	RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DIVARIUS 20 mg 03/07/2017
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité connue à la paroxétine ou à l'un des excipients.</p> <p>La paroxétine est contre-indiquée en association aux Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO). Dans des circonstances exceptionnelles, le linézolide (un antibiotique IMAO non sélectif réversible) peut être utilisé en association avec la paroxétine à condition d'être en mesure d'assurer une surveillance étroite permettant de détecter les symptômes évocateurs d'un syndrome sérotoninergique et un suivi de la pression artérielle (<u>voir rubrique 4.5</u>).</p> <p>Le traitement avec la paroxétine pourra être instauré :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 semaines après l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible, ou • au moins 24 heures après l'arrêt d'un IMAO réversible (ex: moclobémide, linézolide). <p>Respecter un délai d'au moins une semaine entre l'arrêt de la paroxétine et le début du traitement par un IMAO.</p> <p>La paroxétine ne doit pas être utilisée en association avec la thioridazine. En effet, comme les autres inhibiteurs du CYP450 2D6, elle est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de thioridazine (<u>voir rubrique 4.5</u>). L'administration de thioridazine seule peut conduire à un allongement de l'intervalle QTc associé à des arythmies ventriculaires graves telles que des torsades de pointe, et à une mort subite.</p> <p>La paroxétine ne doit pas être associée au pimozide (<u>voir rubrique 4.5</u>).</p>	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité connue à la paroxétine ou à l'un des excipients.</p> <p>La paroxétine est contre-indiquée en association aux Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO). Dans des circonstances exceptionnelles, le linézolide (un antibiotique IMAO non sélectif réversible) peut être utilisé en association avec la paroxétine à condition d'être en mesure d'assurer une surveillance étroite permettant de détecter les symptômes évocateurs d'un syndrome sérotoninergique et un suivi de la pression artérielle (<u>voir rubrique 4.5</u>).</p> <p>Le traitement avec la paroxétine pourra être instauré :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 semaines après l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible, ou • au moins 24 heures après l'arrêt d'un IMAO réversible (ex : moclobémide, linézolide, chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène ; agent de marquage préopératoire qui est un IMAO non sélectif réversible). <p>Respecter un délai d'au moins une semaine entre l'arrêt de la paroxétine et le début du traitement par un IMAO.</p> <p>La paroxétine ne doit pas être utilisée en association avec la thioridazine. En effet, comme les autres inhibiteurs du CYP450 2D6, elle est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de thioridazine (<u>voir rubrique 4.5</u>). L'administration de thioridazine seule peut conduire à un allongement de l'intervalle QTc associé à des arythmies ventriculaires graves telles que des torsades de pointe, et à une mort subite.</p> <p>La paroxétine ne doit pas être associée au pimozide (<u>voir rubrique 4.5</u>).</p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>[...]</p> <p>Diabète</p> <p>Les traitements par Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) peuvent déséquilibrer le contrôle glycémique des patients diabétiques. L'adaptation des doses d'insuline et/ou de l'hypoglycémiant oral peut s'avérer nécessaire.</p> <p>Epilepsie</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>[...]</p> <p>Diabète</p> <p>Les traitements par Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) peuvent déséquilibrer le contrôle glycémique des patients diabétiques. L'adaptation des doses d'insuline et/ou de l'hypoglycémiant oral peut s'avérer nécessaire. De plus, il existe des études suggérant que l'augmentation de la glycémie peut survenir lorsque la paroxétine et la pravastatine sont co-administrées.</p> <p>Epilepsie</p> <p>Comme d'autres antidépresseurs, la paroxétine doit être utilisée avec précaution</p>

<p>Comme d'autres antidépresseurs, la paroxétine doit être utilisée avec précaution chez les patients épileptiques.</p> <p>[...]</p>	<p>chez les patients épileptiques.</p> <p>Convulsions</p> <p>L'incidence globale des crises convulsives est inférieure à 0,1 % chez les patients traités par la paroxétine. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.</p> <p>[...]</p> <p>Interaction avec le tamoxifène</p> <p>La paroxétine, puissant inhibiteur du CYP2D6, peut entraîner une diminution des concentrations d'endoxifène, l'un des plus importants métabolites actifs du tamoxifène. De ce fait, la paroxétine doit être évitée autant que possible pendant un traitement par tamoxifène (voir rubrique 4.5).</p> <p>[...]</p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>+ Médicaments sérotoninergiques</p> <p>Comme avec les autres ISRS, l'association de la paroxétine à des médicaments sérotoninergiques peut entraîner une majoration des effets de la sérotonine (syndrome sérotoninergique: voir rubrique 4.4).</p> <p>Une attention particulière et une surveillance clinique étroite sont recommandées lorsque ces médicaments sérotoninergiques (incluant L-tryptophane, triptans, tramadol, linézolide, ISRS, lithium et préparations à base de millepertuis- Hypericum perforatum) sont associés à la paroxétine.</p> <p>L'utilisation en association de paroxétine et d'IMAOs est contre-indiquée en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.3).</p> <p>[...]</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Médicaments sérotoninergiques</p> <p>Comme avec les autres ISRS, l'association de la paroxétine à des médicaments sérotoninergiques peut entraîner une majoration des effets de la sérotonine (syndrome sérotoninergique : voir rubrique 4.4).</p> <p>Une attention particulière et une surveillance clinique étroite sont recommandées lorsque ces médicaments sérotoninergiques (incluant L-tryptophane, triptans, tramadol, linézolide, chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène), ISRS, lithium, péthidine et préparations à base de millepertuis – Hypericum perforatum) sont associés à la paroxétine. La prudence est également de mise avec le fentanyl, utilisé en anesthésie générale ou comme traitement de la douleur chronique. L'utilisation en association de paroxétine et d'IMAOs est contre-indiquée en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.3).</p> <p>[...]</p> <p>Une interaction pharmacocinétique entre les inhibiteurs du CYP2D6 et le tamoxifène, montrant une diminution de 65-75% des concentrations plasmatiques d'endoxifène, une des formes les plus actives du tamoxifène, a été rapportée dans la littérature. Une diminution de l'efficacité du tamoxifène a été rapportée dans quelques études en cas d'utilisation concomitante de certains antidépresseurs ISRS. Une diminution de l'effet du tamoxifène ne pouvant être exclue, l'association d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 (incluant la paroxétine) au tamoxifène doit être, autant que possible, évitée (voir rubrique 4.4).</p> <p>[...]</p>

	<p>Pravastatine</p> <p>Une interaction entre la paroxétine et la pravastatine a été observée dans des études, suggérant que leur co-administration peut entraîner une augmentation de la glycémie. Les patients souffrant de diabète mellitus et traités par paroxétine et par pravastatine peuvent nécessiter un ajustement du dosage de leur traitement oral d'hypoglycémiant et / ou de l'insuline (voir section 4.4).</p>
<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse</p> <p>Quelques études épidémiologiques suggèrent une légère augmentation du risque de malformation cardiovasculaire (communication interventriculaire en particulier et interauriculaire) chez les enfants de mère traitée par la paroxétine pendant le 1er trimestre de grossesse. Le mécanisme n'est pas connu. Ces données suggèrent que le risque d'avoir un enfant avec une malformation cardiovasculaire est inférieur à 2 % pour une mère exposée à la paroxétine, alors que le taux attendu de ce type d'anomalie est d'environ 1 % dans la population générale.</p> <p>Les données disponibles ne suggèrent pas une augmentation du taux de l'ensemble des malformations congénitales.</p> <p>La paroxétine ne sera utilisée pendant la grossesse que si elle est strictement nécessaire. Le médecin devra évaluer l'intérêt d'un traitement alternatif chez une femme enceinte ou envisageant de l'être. Une interruption brutale du traitement doit être évitée au cours de la grossesse (voir "Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt de la paroxétine " rubrique 4.2).</p> <p>Une surveillance du nouveau-né devra être effectuée si l'utilisation de la paroxétine est poursuivie jusqu'en fin de grossesse, particulièrement au troisième trimestre.</p> <p>Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né après administration de paroxétine chez la mère pendant le troisième trimestre de la grossesse: détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, instabilité de la température, difficulté d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperréflexie, tremblements, nervosité, irritabilité, léthargie, pleurs permanents, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes peuvent être dus soit à des effets sérotoninergiques soit à des symptômes de sevrage. Dans la majorité des cas, ces symptômes surviennent immédiatement ou presque après l'accouchement (moins de 24 h).</p>	<p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse</p> <p>Quelques études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de malformations congénitales, en particulier cardiovasculaires (communication interventriculaire et interauriculaire) chez les enfants de mère traitée par la paroxétine pendant le 1er trimestre de grossesse. Le mécanisme n'est pas connu. Ces données suggèrent que le risque d'avoir un enfant avec une malformation cardiovasculaire est inférieur à 2 % pour une mère exposée à la paroxétine, alors que le taux attendu de ce type d'anomalie est d'environ 1 % dans la population générale.</p> <p>La paroxétine ne sera utilisée pendant la grossesse que si elle est strictement nécessaire. Le médecin devra évaluer l'intérêt d'un traitement alternatif chez une femme enceinte ou envisageant de l'être. Une interruption brutale du traitement doit être évitée au cours de la grossesse (voir rubrique 4.2 « Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt de la paroxétine »).</p> <p>Une surveillance du nouveau-né devra être effectuée si l'utilisation de la paroxétine est poursuivie jusqu'en fin de grossesse, particulièrement au troisième trimestre.</p> <p>Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né après administration de paroxétine chez la mère pendant le troisième trimestre de la grossesse : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, instabilité de la température, difficulté d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperréflexie, tremblements, nervosité, irritabilité, léthargie, pleurs permanents, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes peuvent être dus soit à des effets sérotoninergiques soit à des symptômes de sevrage. Dans la majorité des cas, ces symptômes surviennent immédiatement ou presque après l'accouchement (moins de 24 heures).</p> <p>Des données épidémiologiques semblent indiquer que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, particulièrement en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAPP) chez le nouveau-né. Le risque observé était d'environ 5 cas pour 1000 grossesses. Dans la population</p>

<p>Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction, mais n'indiquent pas d'effets délétères directs sur la grossesse, le développement embryo/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (<u>voir rubrique 5.3</u>).</p> <p>Allaitement</p> <p>De faibles quantités de paroxétine sont excrétées dans le lait maternel.</p> <p>Dans les études publiées, les concentrations sériques des nourrissons allaités étaient indétectables (< 2 ng/ml) ou très faibles (< 4 ng/ml). Aucun signe d'un effet du médicament n'a été observé chez ces nourrissons.</p> <p>Aucun effet n'étant attendu, l'allaitement est envisageable.</p>	<p>générale, le risque d'HTAPP chez le nouveau-né est de 1 à 2 cas pour 1000 grossesses.</p> <p>Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction, mais n'indiquent pas d'effets délétères directs sur la grossesse, le développement embryo/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).</p> <p>Allaitement</p> <p>De faibles quantités de paroxétine sont excrétées dans le lait maternel.</p> <p>Dans les études publiées, les concentrations sériques des nourrissons allaités étaient indétectables (< 2 ng/ml) ou très faibles (< 4 ng/ml). Aucun signe d'un effet du médicament n'a été observé chez ces nourrissons.</p> <p>Aucun effet n'étant attendu, l'allaitement est envisageable.</p> <p>Fertilité</p> <p>Certaines études cliniques ont démontré que les ISRS (dont la paroxétine) peuvent affecter la qualité du sperme. Cet effet semble réversible à l'arrêt du traitement. Ces études n'ont pas examiné l'impact de cela sur la fertilité mais des modifications de la qualité du sperme peuvent, chez certains hommes, affecter la fertilité.</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Certains des effets indésirables listés ci-dessous peuvent diminuer en intensité et en fréquence en cas de poursuite du traitement et ne nécessitent pas, en général, l'arrêt du traitement.</p> <p>Les effets indésirables sont listés ci-dessous par système organe et fréquence.</p> <p>Les fréquences sont définies comme suit: très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) et très rares ($< 1/10000$), incluant des observations isolées.</p> <p>Troubles hématologiques et du système lymphatique</p> <p>Peu fréquents: saignements anormaux, principalement cutanéomuqueux (surtout ecchymoses). Très rare: thrombocytopénie.</p> <p>Troubles du système immunitaire</p> <p>Très rare: réactions allergiques (incluant urticaire et œdème de Quincke).</p> <p>Troubles endocriniens</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Certains des effets indésirables listés ci-dessous peuvent diminuer en intensité et en fréquence en cas de poursuite du traitement et ne nécessitent pas, en général, l'arrêt du traitement.</p> <p>Les effets indésirables sont listés ci-dessous par système organe et fréquence.</p> <p>Les fréquences sont définies comme suit : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) et très rares ($< 1/10000$), incluant des observations isolées.</p> <p><i>Troubles hématologiques et du système lymphatique</i></p> <p>Peu fréquents : saignements anormaux, principalement cutanéomuqueux (surtout ecchymoses). Très rare : thrombocytopénie.</p> <p><i>Troubles du système immunitaire</i></p> <p>Très rare : sévères et potentiellement fatales : réactions allergiques (incluant réactions anaphylactiques et œdème de Quincke).</p>

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent: augmentation de la cholestérolémie, diminution de l'appétit.

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

Troubles psychiatriques

Fréquents: somnolence, insomnie, agitation.

Peu fréquents: confusion, hallucinations.

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

Fréquence indéterminée:

idées et comportements suicidaires.

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

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

Troubles du système nerveux

Fréquents: sensations vertigineuses, tremblements, céphalées.

Peu fréquents: syndromes extrapyramidaux.

Rares: convulsions.

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

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

Troubles oculaires

Fréquent: vision trouble.

Peu fréquent: mydriase (voir rubrique 4.4).

Très rare: glaucome aigu.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe

Troubles endocriniens

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : augmentation de la cholestérolémie, diminution de l'appétit.

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

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

Troubles psychiatriques

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

Peu fréquents : confusion, hallucinations.

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

Fréquence indéterminée :

- idées et comportements suicidaires.

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

- agression

Troubles du système nerveux

Fréquents : sensations vertigineuses, tremblements, céphalées, difficultés de concentration.

Peu fréquents : syndromes extrapyramidaux.

Rares : convulsions, syndrome des jambes sans repos.

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

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

Troubles oculaires

Fréquent : vision trouble.

Peu fréquent : mydriase (voir rubrique 4.4).

Très rare : glaucome aigu.

Fréquence indéterminée: acouphènes.

Troubles cardiaques

Peu fréquent: tachycardie sinusale.

Rare: bradycardie.

Troubles vasculaires

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

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquent: bâillements.

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquent: nausées.

Fréquents: constipation, diarrhée, sécheresse buccale.

Très rares: saignements gastro-intestinaux.

Troubles hépato-biliaires

Rare: élévation des enzymes hépatiques.

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

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

Troubles cutanés et du tissu sous-cutané

Fréquent: hypersudation.

Peu fréquents: éruption cutanée, prurit.

Très rares: réactions de photosensibilisation.

Troubles du rein et des voies urinaires

Peu fréquent: rétention urinaire, incontinence urinaire.

Troubles des organes de reproduction et du sein

Troubles de l'oreille et du labyrinthe

Fréquence indéterminée : acouphènes.

Troubles cardiaques

Peu fréquent : tachycardie sinusale.

Rare : bradycardie.

Troubles vasculaires

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

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquent : bâillements.

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquent : nausées.

Fréquents : constipation, diarrhée, vomissements, sécheresse buccale.

Très rares : saignements gastro-intestinaux.

Troubles hépato-biliaires

Rare : élévation des enzymes hépatiques.

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

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

Troubles cutanés et du tissu sous-cutané

Fréquent : hypersudation.

Peu fréquents : éruption cutanée, prurit.

Très rares : réactions cutanées graves (y compris érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell), urticaire, réactions de photosensibilisation.

Troubles du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : rétention urinaire, incontinence urinaire.

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

Troubles musculo-squelettiques

Rare: arthralgie, myalgie.

Troubles généraux

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

Symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement

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

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

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

Ont été observés: sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies, et sensations à type de décharges électriques et acouphènes), troubles du sommeil (incluant rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées, tremblements, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels.

Généralement ces effets sont d'intensité légère à modérée, et spontanément résolutifs; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés.

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

EFFETS INDESIRABLES AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES PEDIATRIQUES

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

Troubles des organes de reproduction et du sein

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

Troubles musculo-squelettiques et systémiques

Rare : arthralgies, myalgies.

Des études épidémiologiques, menées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, indiquent une augmentation du risque de fractures chez les patients qui prennent des ISRS et des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme entraînant ce risque n'est pas connu.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

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

SYMPTOMES DE SEVRAGE A L'ARRET DU TRAITEMENT

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

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

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

Ont été observés : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies et sensations à type de décharges électriques et acouphènes), troubles du sommeil (incluant rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées, tremblements, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels.

Généralement ces effets sont d'intensité légère à modérée et spontanément résolutifs ; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés.

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

Population pédiatrique

EFFETS INDESIRABLES AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES PEDIATRIQUES

Les événements indésirables suivants ont été observés :

<p>fois supérieure à celle observée dans le groupe placebo: augmentation des comportements suicidaires (incluant tentatives de suicide et pensées suicidaires), comportements d'auto-agression et augmentation de l'hostilité. Pensées suicidaires et tentatives de suicide ont été principalement observées au cours des essais cliniques chez des adolescents atteints d'épisodes dépressifs majeurs. L'augmentation de l'hostilité a notamment été observée chez les enfants souffrant de troubles obsessionnels compulsifs en particulier chez les enfants de moins de 12 ans.</p> <p>Les autres effets indésirables observés plus souvent dans le groupe paroxétine comparativement au groupe placebo étaient: diminution de l'appétit, tremblement, hypersudation, hyperkinésie, agitation, labilité émotionnelle (incluant pleurs et fluctuations de l'humeur).</p> <p>Dans les études comportant un schéma d'arrêt progressif du traitement, les symptômes rapportés durant la phase de réduction de posologie ou à l'arrêt du traitement, avec une fréquence à ≥ 2 % et au moins double de celle observée dans le groupe placebo étaient: labilité émotionnelle (incluant pleurs, fluctuations de l'humeur, auto-agression, pensées suicidaires et tentative de suicide), nervosité, sensations vertigineuses, nausées et douleurs abdominales (<u>voir rubrique 4.4</u>).</p>	<p>Une augmentation des comportements suicidaires (y compris des tentatives de suicides et des pensées suicidaires), des comportements auto-agressifs et une hostilité plus importante. Des pensées suicidaires et des tentatives de suicide ont été principalement observées dans le cadre d'études cliniques portant sur des adolescents présentant un trouble dépressif majeur. Une hostilité accrue survenait en particulier chez des enfants présentant des troubles obsessionnels compulsifs et principalement chez des enfants de moins de 12 ans.</p> <p>Autres évènements observés : diminution de l'appétit, tremblements, transpiration excessive, hyperkinésie, agitation, labilité émotionnelle (y compris pleurs et humeur fluctuante), évènements indésirables en relation avec des saignements, principalement au niveau de la peau et des muqueuses.</p> <p>Les évènements observés après l'arrêt / la diminution de la paroxétine sont les suivants : labilité émotionnelle (y compris pleurs, modifications de l'humeur, auto-agressivité, pensées suicidaires et tentatives de suicide), nervosité, sensations vertigineuses, nausées et douleurs abdominales (voir la rubrique 4.4 : Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).</p> <p>Voir la rubrique 5.1 pour de plus amples informations sur les études cliniques pédiatriques.</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfique/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.</p>
<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Groupe pharmacothérapeutique:antidépresseur - Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, code ATC:N06AB05.</p>	<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Classe pharmacothérapeutique : antidépresseur - Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, code ATC : N06 AB 05</p> <p>[...]</p> <p>Effets indésirables au cours des essais cliniques pédiatriques</p> <p>Au cours d'essais cliniques à court terme (jusqu'à 10-12 semaines) chez l'enfant et l'adolescent, les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients traités par la paroxétine, avec une fréquence ≥ 2 % et au moins deux fois supérieure à celle observée dans le groupe placebo : augmentation des</p>

comportements suicidaires (incluant tentatives de suicide et pensées suicidaires), comportements auto-agressifs et hostilité accrue. Pensées suicidaires et tentatives de suicide ont été principalement observées au cours des essais cliniques chez des adolescents atteints d'épisodes dépressifs majeurs. L'augmentation de l'hostilité a notamment été observée chez les enfants présentant des troubles obsessionnels compulsifs en particulier chez les enfants de moins de 12 ans. Les autres effets indésirables observés plus souvent dans le groupe paroxétine comparativement au groupe placebo étaient : diminution de l'appétit, tremblement, hypersudation, hyperkinésie, agitation, labilité émotionnelle (incluant pleurs et fluctuations de l'humeur).

Dans les études comportant un schéma d'arrêt progressif du traitement, les symptômes rapportés durant la phase de réduction de posologie ou à l'arrêt du traitement, avec une fréquence \geq à 2 % et au moins double de celle observée dans le groupe placebo étaient : labilité émotionnelle (incluant pleurs, fluctuations de l'humeur, auto-agressivité, pensées suicidaires et tentatives de suicide), nervosité, sensations vertigineuses, nausées et douleurs abdominales (voir rubrique 4.4).

Dans cinq études en groupes parallèles comportant une durée de traitement allant de 8 semaines à 8 mois, des événements indésirables en relation avec des saignements touchant principalement la peau et les muqueuses, ont été observés chez des patients traités par la paroxétine à une fréquence de 1,74 %, tandis que leur fréquence dans le groupe traité par placebo était de 0,74 %.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 mars 2013

DIVARIUS 20 mg, comprimé pelliculé sécable

B/14 (CIP : 3400936011250)

B/28 (CIP : 3400936011311)

Laboratoire CHIESI SA

DCI	paroxétine (mésilate)
Code ATC (année)	N06AB05 (antidépresseurs)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	30/10/2002
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2012 N : Système nerveux central N06 : Psychoanaleptiques N06A : Antidépresseurs N06AB : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine N06AB05 : Paroxétine
----------------	---

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 23 mai 2008 (JO du 29 avril 2009).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement de :

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

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

Depuis le dernier renouvellement d'inscription, il a été identifié principalement trois méta-analyses ayant évalué l'efficacité de la paroxétine dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs chez l'adulte :

- Cipriani *et al.* 2009¹ ont comparé 12 antidépresseurs dits « de nouvelle génération » (bupropion, citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, milnacipran, mirtazapine, paroxétine, réboxétine, sertraline et venlafaxine) dans le traitement de la phase aiguë de la dépression unipolaire chez l'adulte. Cent-dix-sept études randomisées, contrôlées ont été incluses regroupant 25 928 patients. Les principaux critères d'évaluation ont été la proportion de patients ayant répondu au traitement (efficacité) ou ayant arrêté prématurément leur traitement (acceptabilité). Les résultats ont montré que la mirtazapine, l'escitalopram, la venlafaxine et la sertraline ont été plus efficaces que la duloxétine, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine et la réboxétine. La réboxétine a été le moins efficace de tous les antidépresseurs évalués. L'escitalopram et la sertraline ont montré le meilleur profil d'acceptabilité, avec moins de sorties prématurées comparativement à la duloxétine, la fluvoxamine, la paroxétine, la réboxétine et la venlafaxine. Les auteurs ont ainsi conclu à des différences significatives entre les antidépresseurs couramment prescrits, en faveur de l'escitalopram et de la sertraline à la fois en termes d'efficacité et d'acceptabilité.
- l' « American College of Physicians »² a comparé l'efficacité et la tolérance de 12 antidépresseurs de « nouvelle génération » (bupropion, citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, mirtazapine, nefazodone, paroxétine, sertraline, trazodone et venlafaxine). Les auteurs concluent à l'absence de différence cliniquement significative en termes d'efficacité (203 études incluses), d'efficacité en vie réelle « effectiveness » (2 études incluses) et de qualité de vie (18 études incluses) entre les 12 antidépresseurs dans le traitement de l'épisode dépressif majeur. En termes de tolérance, les auteurs ont observé un profil d'effets indésirables similaire entre les produits mais avec des différences sur le taux d'incidence.
- Bardui *et al.* 2008³ ont effectué une revue des études comparant la paroxétine au placebo dans le traitement de l'épisode dépressif majeur. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant quitté prématurément l'étude, quelle qu'en soit la raison. Les analyses ont porté sur 29 études publiées et 11 études non publiées, incluant un total de 3 704 patients ayant reçu la paroxétine et 2 687 du placebo. Les auteurs ont conclu à une absence de différence entre la paroxétine et le placebo sur la proportion de patients ayant quitté prématurément l'étude quelle qu'en soit la raison (risque relatif [RR] 0,99, IC 99 % [0,88-1,11]). Sur les critères secondaires, la paroxétine a été supérieure au placebo, avec un nombre moindre de patients n'ayant pas eu une amélioration d'au moins 50% de leurs symptômes (RR 0,83, IC 99% [0,77-0,90]). Plus de patients sous paroxétine ont quitté l'étude en raison des effets indésirables (RR 1,77, IC 95% [1,44-2,18]), ou ont rapporté des tendances suicidaires (OR 2,55, IC 99% [1,17-5,54]). Dans leurs conclusions, les auteurs considèrent que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour identifier et caractériser les patients répondeurs à un traitement antidépresseur.

¹ Cipriani A. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatment meta-analysis. *The Lancet* 2009 ;373:746-758.

² Gartlehner G. et al. Comparative Benefits and Harms of Second-Generation Antidepressants: Background Paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008;149:734-750.

³ Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults : a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. *CMAJ* 2008;178:296-305

4.1.2 Troubles anxieux

Depuis le dernier renouvellement d'inscription, il a été identifié principalement une méta-analyse dans le trouble anxieux généralisé et une méta-analyse dans l'état de stress post-traumatique :

- Kapczinski *et al.* 2009⁴ ont comparé les antidépresseurs dans le traitement du trouble anxieux généralisé. Huit études ont été incluses (2 058 patients). Les antidépresseurs représentés étaient l'imipramine, venlafaxine, paroxétine, sertraline. Le critère d'efficacité était l'absence de réponse au traitement et le critère d'acceptabilité, le pourcentage de départ prématuré d'étude. Les antidépresseurs ont été plus efficaces que le placebo (RR 0,7, IC 95 % [0,62-0,79]). Il n'a pas été observé de différence entre antidépresseurs et placebo sur le pourcentage de départ prématuré.
- Hetrick *et al.* 2010⁵ ont évalué l'intérêt de l'association d'un traitement pharmacologique et psychothérapeutique dans l'état de stress post-traumatique. Seules 4 études ont été sélectionnées par les auteurs, dont une menée avec la forme à libération prolongée de la paroxétine (non commercialisée en France). Les auteurs concluent à l'insuffisance de données disponibles permettant de préconiser l'avantage de cette association par rapport aux traitements pharmacologique et psychothérapeutique menés isolément.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence du 18 juillet 2007, les RCP de la paroxétine ont fait l'objet de plusieurs mises à jour.

Rubrique grossesse :

- une information sur l'augmentation du risque de malformations congénitales majeures, notamment cardiovasculaires (communication interventriculaire et interauriculaire) chez les enfants de mère traitée par la paroxétine pendant le 1^{er} trimestre de grossesse a été ajoutée. Il est précisé « le mécanisme n'est pas connu. Ces données suggèrent que le risque d'avoir un enfant avec une malformation cardiovasculaire est inférieur à 2 % pour une mère exposée à la paroxétine, alors que le taux attendu de ce type d'anomalie est d'environ 1 % dans la population générale »,
- une information sur le risque de développement d'hypertension artérielle pulmonaire persistante a été ajoutée « des données épidémiologiques semblent indiquer que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, particulièrement en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAPP) chez le nouveau-né. Le risque observé était d'environ 5 cas pour 1000 grossesses. Dans la population générale, le risque d'HTAPP chez le nouveau-né est de 1 à 2 cas pour 1000 grossesses. »
- la mention suivante sur les effets de la paroxétine sur la qualité du sperme a été ajoutée « certaines études cliniques ont démontré que les ISRS (dont la paroxétine) peuvent affecter la qualité du sperme. Cet effet semble réversible à l'arrêt du traitement. Ces études n'ont pas examiné l'impact de cela sur la fertilité mais des modifications de la qualité du sperme peuvent, chez certains hommes, affecter la fertilité. »

Rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

- une mise en garde concernant l'augmentation du risque suicidaire chez les adultes jeunes traités par paroxétine et notamment ceux atteints de troubles dépressifs majeurs a été ajoutée.

Rubrique effets indésirables :

- les effets indésirables suivants ont été ajoutés : prise de poids (fréquent), augmentation de la cholestérolémie (fréquent), mydriase (peu fréquent), céphalées (fréquent), hypotension orthostatique (peu fréquent), rêves anormaux (fréquent), syndrome des jambes sans repos (rare), vomissement (fréquent), réactions cutanées graves (y compris érythème polymorphe,

⁴ Kapczinski FFK, Silva de Lima M, dos Santos Souza JJSS, Batista Miralha da Cunha AABC, Schmitt RRS. Antidepressants for generalized anxiety disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2.

⁵ Hetrick SE, Purcell R, Garner B, Parslow R. Combined pharmacotherapy and psychological therapies for post traumatic stress disorder (PTSD). Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 7.

syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell), réactions de photosensibilisation) (très rare).

- la mention suivante concernant le risque de fractures a été ajoutée « des études épidémiologiques, menées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, indiquent une augmentation du risque de fractures chez les patients qui prennent des ISRS et des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme entraînant ce risque n'est pas connu. »

Interaction avec le tamoxifène :

La section Interactions de paroxétine mentionnait que les ISRS inhibent l'enzyme du cytochrome P450 2D6 entraînant ainsi des concentrations plasmatiques élevées de médicaments co-administrés métabolisés par cette enzyme.

Le principal métabolite actif du tamoxifène est principalement produit par le cytochrome 2D6.

La mention suivante a été ajoutée à la rubrique interactions : « Une interaction pharmacocinétique entre les inhibiteurs du CYP2D6 et le tamoxifène, montrant une diminution de 65-75% des concentrations plasmatiques d'endoxifène, une des formes les plus actives du tamoxifène, a été rapportée dans la littérature. Une diminution de l'efficacité du tamoxifène a été rapportée dans quelques études en cas d'utilisation concomitante de certains antidépresseurs ISRS. Une diminution de l'effet du tamoxifène ne pouvant être exclue, l'association d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 (incluant la paroxétine) au tamoxifène doit être, autant que possible, évitée ».

La mise en garde suivante a été également ajoutée : « La paroxétine, puissant inhibiteur du CYP2D6, peut entraîner une diminution des concentrations d'endoxifène, l'un des plus importants métabolites actifs du tamoxifène. De ce fait, la paroxétine doit être évitée autant que possible pendant un traitement par tamoxifène. »

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2012), il a été observé 2 394 142 prescriptions de paroxétine comprimé et suspension buvable.

04.4 Stratégie thérapeutique

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

Selon les recommandations de l'ANSM (ex-Afssaps) de 2006⁶, en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire en raison de leur meilleure tolérance, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) (classe à laquelle appartient la paroxétine), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un antidépresseur de la classe des "autres antidépresseurs". Le traitement antidépresseur ne doit pas s'envisager indépendamment d'une prise en charge globale et doit être associé à une psychothérapie.

La place de la paroxétine dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs n'est pas remise en cause.

4.4.2 Troubles anxieux^{6,7}

La prise en charge des troubles anxieux repose sur la psychothérapie cognitivo-comportementale (TCC) et les antidépresseurs. La TCC peut être envisagée soit comme alternative de première intention aux traitements antidépresseurs, soit comme traitement associé aux antidépresseurs chez les patients qui ont insuffisamment répondu aux TCC en première intention.

⁶ Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Afssaps, octobre 2006.

⁷ World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders □ First Revision. The World Journal of Biological Psychiatry, 2008; 9: 248-312.

La paroxétine reste une option thérapeutique dans la prise en charge médicamenteuse des troubles obsessionnels compulsifs, troubles paniques avec ou sans agoraphobie, dans le trouble d'anxiété sociale, dans le trouble anxieux généralisé et dans l'état de stress post-traumatique. Les aspects psycho-éducatifs et les informations à donner au patient sur les troubles et les traitements sont essentiels.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 18 juillet 2007 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

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

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

La paroxétine est un traitement à visée symptomatique de l'épisode dépressif majeur. Il s'agit d'un traitement de première intention.

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

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

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

5.1.2 Troubles obsessionnels compulsifs

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

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

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

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

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

5.1.3 Troubles paniques avec ou sans agoraphobie

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

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

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

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

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

5.1.4 Trouble anxiété sociale ou phobie sociale

Le trouble de l'anxiété sociale (phobie sociale) est une peur marquée et persistante des situations sociales ou de performance dans lesquelles un sentiment de gêne peut survenir. Les conduites d'évitement sont fréquentes et parfois très invalidantes. Limitée à deux ou trois situations courantes, la phobie sociale est dite généralisée lorsqu'elle concerne la plupart des situations sociales habituelles. Elle constitue un véritable handicap s'accompagnant d'un sentiment important de souffrance.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est modeste.

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

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

5.1.5 Trouble anxiété généralisée

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

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

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

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

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

5.1.6 Etat de stress post-traumatique

L'état de stress post-traumatique (ESPT) est déclenché par l'exposition à un facteur de stress traumatique extrême et brutal, confrontant le sujet avec l'expérience de la mort. Mais, sa survenue est différée par rapport au traumatisme.

L'ESPT est caractérisé par la présence d'un syndrome de répétition (fait de revivre de manière persistante l'événement traumatique, dans des rêves angoissants, des ruminations, des « flash-back »), un évitement actif et persistant des stimuli associés au traumatisme, des symptômes persistants d'activation neuro-végétative (hypervigilance, réactions de sursaut exagérées), et une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement.

La paroxétine est un traitement à visée symptomatique de l'ESPT. Il s'agit d'un traitement de première intention.

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

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

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

05.2 Recommandations de la Commission :

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

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 avril 2008

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 1er décembre 2006 (JO du 21 décembre 2006)

DIVARIUS 20 mg, comprimé
(boîte de 14) code CIP 360 112-5

DIVARIUS 20 mg, comprimé
(boîte de 28) code CIP : 360 113-1

Laboratoires CHIESI S.A.

mésilate de paroxétine
Liste I

Code ATC : N06AB05

Date de l'AMM : 30 octobre 2002 (procédure nationale)

Date des rectificatifs d' AMM : 10/11/2003, 25/07/2005, 16/3/2006, 13/7/2006 et 19/9/2007

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et collectivités.

Indications Thérapeutiques :

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

Posologie :

DIVARIUS 20 mg, comprimé pelliculé sécable : 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.

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.

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.

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.

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.

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.

INFORMATIONS GÉNÉRALES

Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt de la paroxétine

Un arrêt brutal du traitement doit être évité.

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

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

Populations particulières

Sujets âgés :

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

Enfants et adolescents (7-17 ans) :

La paroxétine est déconseillée chez l'enfant et l'adolescent, des études cliniques contrôlées ayant montré que la paroxétine était associée à un risque accru de comportement suicidaire et d'hostilité. De plus, l'efficacité de la paroxétine n'a pas été suffisamment démontrée dans ces essais.

Enfants âgés de moins de 7 ans :

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

Insuffisance hépatique ou rénale :

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

Grossesse et allaitement (cf. RCP) :

Quelques études épidémiologiques suggèrent une légère augmentation du risque de malformation cardiovasculaire (communication interventriculaire en particulier et interauriculaire) chez les enfants de mère traitée par la paroxétine pendant le 1er trimestre de grossesse. Le mécanisme n'est pas connu. Ces données suggèrent que le risque d'avoir un enfant avec une malformation cardiovasculaire est inférieur à 2 % pour une mère exposée à la paroxétine, alors que le taux attendu de ce type d'anomalie est d'environ 1 % dans la population générale. Les données disponibles ne suggèrent pas une augmentation du taux de l'ensemble des malformations congénitales. La paroxétine ne sera utilisée pendant la grossesse que si elle est strictement nécessaire. Le médecin devra évaluer l'intérêt d'un traitement alternatif chez une femme enceinte ou envisageant de l'être. Une interruption brutale du traitement doit être évitée au cours de la grossesse. Une surveillance du nouveau-né devra être effectuée si l'utilisation de la paroxétine est poursuivie jusqu'en fin de grossesse, particulièrement au troisième trimestre».

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

Aucun effet n'étant attendu, l'allaitement est envisageable.

Données d'utilisation :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2007), il a été observé 390 000 prescriptions de DIVARIUS 20 mg comprimé, dont 62% pour épisode dépressif et 20,5% pour « autres troubles anxieux ».

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Les données fournies par le laboratoire et les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

En l'état actuel des connaissances, le service médical rendu par DIVARIUS 20 mg, comprimé :

- reste important pour l'épisode dépressif majeur, les troubles obsessionnels compulsifs, le trouble panique avec ou sans agoraphobie, le trouble anxiété généralisée, l'état de stress post-traumatique.

- est modéré pour le trouble anxiété sociale/phobie sociale.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnements : il ne sont pas adaptés aux conditions de prescription. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 juin 2006

DIVARIUS 20 mg, comprimé pelliculé sécable, B/14 (cip 360 112-5) et B/28 (360 113-1)
DIVARIUS 20 mg, comprimé pelliculé sécable, B/56 - cip 564 272-0

Laboratoires CHIESI

Paroxétine

Liste I

Date de l'AMM (Procédure nationale) et de ses rectificatifs : 30/10/2002, 10/11/2003, 08/12/2003, 25/07/2005

Motif de la demande : Inscription dans l'extension d'indication "Traitement de l'état de stress post-traumatique"

Collectivités et Sécurité Sociale :

DIVARIUS, comprimé pelliculé sécable, B/14 et B/28

Collectivités :

DIVARIUS, comprimé pelliculé sécable, B/56

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Mésilate de paroxétine

1.2. Indications

Épisode dépressif majeur
Troubles obsessionnels compulsifs
Trouble panique avec ou sans agoraphobie
Trouble anxiété sociale / phobie sociale
Trouble anxiété généralisée
Etat de stress post-traumatique.

1.3. Posologie

Épisode 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 à la dose de 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, dose 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 de s'assurer la disparition des symptômes. Cette période peut durer plusieurs mois voire même plus longtemps.

Trouble panique

La posologie recommandée est de 40 mg par jour. Le traitement sera débuté à la dose de 10 mg par jour, dose qui pourra être augmentée progressivement par paliers de 10 mg en fonction de la réponse thérapeutique jusqu'à la dose recommandée.

Une faible dose initiale est recommandée afin de minimiser l'aggravation potentielle des symptômes du trouble panique, pouvant survenir en début de traitement. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains

patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose, jusqu'à un maximum de 60 mg par jour.

Les patients souffrant de troubles obsessionnels compulsifs doivent être traités pendant une période suffisante afin de s'assurer de la disparition des symptômes. Cette période peut durer plusieurs mois, voire même plus longtemps.

Trouble anxiété sociale / phobies sociale

Trouble anxiété généralisée

État de stress post-traumatique (ESPT)

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 au long cours doit être régulièrement évaluée.

Populations particulières

Chez les sujets âgés, une augmentation des concentrations plasmatiques est observée, mais les concentrations 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.

Chez l'enfant et l'adolescent (7-17 ans), la paroxétine est déconseillée, 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.

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

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

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

N	Système nerveux
06	Psychoanaleptiques
A	Antidépresseurs
B	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
05	Paroxétine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Parmi les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, seule la paroxétine (DEROXAT et DIVARIUS) a l'AMM en France dans cette indication.

2.3. Autre moyen thérapeutique

Dans le cadre de la prise en charge psychothérapeutique, les thérapies cognitivo-comportementales ont été les mieux évaluées et ont validé leur efficacité.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Deux études randomisées versus placebo ont été fournies par le laboratoire.

Ces études (29060/651¹, 29060/648²) de supériorité, randomisées, double-aveugle, ont comparé l'efficacité et la tolérance de la paroxétine à celles du placebo dans le traitement de l'état de stress post-traumatique défini selon les critères DSM-IV³ (voir chapitre 4.1).

A l'inclusion, les patients, âgés de plus de 18 ans, présentaient un état de stress post-traumatique chronique (durée des symptômes \geq 3 mois) et avaient un score global minimal de 50 à la CAPS-2⁴. Les patients inclus pouvaient présenter des troubles affectifs ou anxieux, jugés secondaires à l'état de stress post-traumatique.

La posologie initiale de paroxétine était de 20 mg/j pendant 2 semaines. Un ajustement de la posologie entre 20 et 50 mg/j était autorisé après ces 2 semaines de traitement dans l'étude à doses flexibles.

Les critères principaux d'efficacité étaient la variation du score CAPS-2 et le pourcentage de patients répondeurs à la CGI (définis comme ayant un score de 1 ou 2 à la CGI-Amélioration globale⁵) à 12 semaines. Parmi les critères secondaires, les sous-scores de l'échelle CAPS-2 ont été évalués.

1 Marshall RD et al. Efficacy and safety of Paroxetine Treatment for Chronic PTSD. Am J Psychiatry 2001;158:1982-8.

2 Tucker P et al. Paroxétine in the treatment of chronic post-traumatic stress disorder : results of a placebo-controlled, flexible dosage trial. J Clin Psychiatric 2001;62(11):860-8.

3 DSM-IV : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux.

4 CAPS-2 : Clinician-Administered PTSD Scale, part 2 : évaluation de la fréquence et la sévérité des symptômes. 17 items - score de 0 à 136. Weathers FW, Keane TM, Davidson JRT. Clinician-administered PTSD scale: A review of the first ten years of research. Depression and Anxiety 2001;13:132-56.

5 CGI- I : Clinical Global Impression-Amélioration globale - score 1 à 7 - 4 représente le degré moyen

Les résultats de l'analyse en intention de traiter sont résumés dans les tableaux ci-dessous :

Variation par rapport à l'état initial du score CAPS-2 après 12 semaines de traitement

Traitement	N	Valeur initiale	N	Var. à 12 sem. [†]	Différence vs PL ^{††} (IC 95%)
<i>Etude 29060/651</i>					
Paroxétine 20 mg	183	75,3	166	-39,6	-14,3* (-19,7, -8,8)
Paroxétine 40 mg	182	74,3	156	-37,9	-12,2* (-17,7, -6,6)
Placebo	186	74,4	167	-25,3	-
<i>Etude 29060/648</i>					
Paroxétine 20-50 mg	151	74,3	136	-35,5	-10,6* (-16,2, -5,0)
Placebo	156	73,2	133	-24,7	-

[†] LOCF

^{††} Analyse ajustée (traitement, centre et covariables : genre, CAPS-2 basale, MADRS basale, type de traumatisme, temps écoulé depuis le traumatisme)

* p < 0,001

Répondeurs (score 1 ou 2 à la CGI-Amélioration globale) à 12 semaines

Traitement	N	% Répondeurs	Odds Ratio ^{††} (IC 95%)
<i>Etude 29060/651</i>			
Paroxétine 20 mg	180	62,8	3,20* (2,0, 5,1)
Paroxétine 40 mg	175	56,6	2,42* (1,5, 3,8)
Placebo	183	36,6	-
<i>Etude 29060/648</i>			
Paroxétine 20-50 mg	148	58,8	2,6* (1,6, 4,3)
Placebo	150	38,0	-

^{††} Analyse ajustée (traitement, centre et covariables : genre, CAPS-2 basale, MADRS basale, type de traumatisme, temps écoulé depuis le traumatisme)

* p < 0,001

Arrêts de traitement

Traitement	N	% Arrêts de traitement
<i>Etude 29060/651</i>		
Paroxétine 20 mg	183	33
Paroxétine 40 mg	182	38
Placebo	186	35
<i>Etude 29060/648</i>		
Paroxétine 20-50 mg	151	38
Placebo	156	40

Les événements indésirables les plus fréquemment (>10%) rapportés sous paroxétine ont été : céphalées, nausées, asthénie, somnolence, troubles de la libido et de l'éjaculation, sécheresse buccale.

Conclusion

Après 12 semaines de traitement, les diminutions des scores CAPS-2 observées sous paroxétine ont été supérieures à celles observées sous placebo ; les pourcentages de répondeurs, définis à l'aide de la CGI-Amélioration globale ont été supérieurs sous paroxétine.

On peut noter le nombre important d'arrêts de traitement sous traitement actif (33 à 38%) et le nombre important de répondeurs sous placebo (près de 40%) dans ces études réalisées pendant 12 semaines.

3.2. Tolérance

Les effets indésirables observés au cours des études présentées sont ceux habituellement décrits sous paroxétine : asthénie, somnolence, nausées, diarrhée, troubles de la libido et de l'éjaculation, sécheresse buccale.

3.3. Conclusion

Le traitement par paroxétine a été évalué versus placebo pendant une période de 12 semaines chez des patients adultes présentant un état de stress post-traumatique chronique (durée des symptômes \geq 3 mois). Près de 40% des patients avaient un diagnostic de dépression majeure. Chez ces patients, la variation de score CAPS-2 sous paroxétine a été supérieure à celle observée sous placebo.

Aucune donnée de comparaison directe versus thérapie cognitivo-comportementale n'a été fournie ; l'association d'un traitement par paroxétine à la psychothérapie n'a pas été évaluée.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'état de stress post-traumatique¹ (ESPT) est le développement de symptômes caractéristiques faisant suite à l'exposition à un facteur de stress traumatique dans lequel le sujet a vécu, a été témoin ou a été confronté à un événement ou des événements durant lesquels des individus ont pu mourir ou être très gravement blessés ou bien ont été menacés de mort ou de grave blessure ou bien durant lesquels son intégrité physique ou celle d'autrui a pu être menacée. La réponse de la personne à l'événement doit comprendre une peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur.

Les symptômes caractéristiques résultant de l'exposition à un traumatisme extrême comprennent le fait de revivre de manière persistante l'événement traumatique, un évitement persistant des stimulus associés au traumatisme avec émoussement des réactions générales, et des symptômes persistants d'activation neuro-végétative.

Le tableau symptomatique doit être présent durant plus d'un mois et la perturbation doit entraîner une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

Des "symptômes non spécifiques", décrits comme "pathologie associée" ou "comorbidité", accompagnent fréquemment l'Etat de stress post-traumatique : autres troubles anxieux, dépression, troubles des conduites (conduites agressives, suicidaires ou addictives), plaintes somatiques.

Les spécialités DIVARIUS visent à diminuer les symptômes spécifiques de l'état de stress post-traumatique et/ou des symptômes associés à ce trouble.

¹ DSM-IV : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux.

Chez l'adulte, le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités après 12 semaines de traitement est modéré. A plus long terme (> 3 mois), le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités reste à évaluer.

Il n'existe pas d'autres thérapies médicamenteuses ayant l'AMM dans l'indication.

Intérêt de santé publique

Le fardeau de l'état de stress post-traumatique est important.

L'amélioration de la prise en charge de cette maladie, priorité identifiée par le GTNDO, est un besoin de santé publique.

En l'absence de données comparatives suffisantes entre la paroxétine et la thérapie cognitivo-comportementale, l'impact sur la réduction de la morbidité ne peut être quantifié et l'on ne peut présumer que DIVARIUS apportera une réponse au besoin de santé publique.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour DIVARIUS dans cette indication.

Le Service Médical Rendu par ces spécialités dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La paroxétine est le seul principe actif ayant une AMM dans l'indication. En l'état actuel des connaissances, DIVARIUS apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV dans la prise en charge médicamenteuse de l'état de stress post-traumatique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{1,2}

Deux approches thérapeutiques peuvent être proposées dans l'état de stress post-traumatique, psychothérapeutique et médicamenteuse.

Plusieurs types de psychothérapies^{3,4} ont été étudiées et sont apparues efficaces sur les symptômes post-traumatiques. Les études cliniques contrôlées évaluant les différentes thérapies cognitives et comportementales (TCC) ont validé l'efficacité de cette modalité de traitement ; les techniques utilisées sont principalement la thérapie d'exposition, la restructuration cognitive et les techniques de gestion de l'anxiété. Elles sont parfois combinées dans des programmes de traitements plus ou moins complexes et standardisés. Quelque soit le temps écoulé depuis la survenue du traumatisme, ces thérapies, axées sur le traumatisme, doivent être proposées au patient lorsqu'elles sont accessibles.

Différents antidépresseurs ont fait l'objet d'études comparatives dans l'état de stress post-traumatique, en particulier les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Une amélioration de la symptomatologie spécifique du stress post-traumatique a été observée sous ISRS par rapport au placebo. Les facteurs prédictifs de réponse thérapeutique, les délais de prescription, la durée optimale de traitement dans cette indication sont encore peu documentés. L'amélioration de la symptomatologie de patients répondeurs peut n'être que partielle ; des rechutes ont été décrites après plusieurs mois de traitement.

1 National Institute for Clinical Excellence. The management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. Clinical Guideline 26. March 2005 published by the National Collaborating Centre for Mental Health.

2 Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder. American Psychiatric Association, Washington, DC., 2004.

3 Psychothérapie, trois approches évaluées. Expertise collective. Canceil O, Cottraux J, Falissard B, Flamant M, Miermont J, Swensen J, Teherani M, Thurin JM. Rapport INSERM 2004, 553 pages.

4 Bradley R, Greene J, Russ E, Dutra L, Westen D. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD: American Journal of Psychiatry, 2005, 162:214-27.

Les traitements par ISRS en monothérapie sont à considérer lorsque le patient ne souhaite pas ou ne peut pas suivre de psychothérapie ou lorsque le patient ne s'améliore pas ou s'améliore peu, lors de la prise en charge psychothérapeutique.

L'association d'une psychothérapie à un traitement médicamenteux peut permettre d'obtenir une démarche thérapeutique optimisée, en particulier chez les patients présentant des troubles comorbides pouvant gêner leur capacité à bénéficier d'une psychothérapie. Ces associations nécessitent cependant d'être mieux évaluées.

La fréquence élevée de symptômes non spécifiques associés à l'état de stress post-traumatique¹, la diversité des troubles et des situations personnelles (antécédents, milieu familial, contexte socio-culturel) motivent une prise en charge thérapeutique individualisée. Quelle que soit la stratégie proposée, une réévaluation du bénéfice en cours de traitement est nécessaire.

4.4. Population cible

L'étude européenne ESEMeD² réalisée auprès de 6 pays européens entre janvier 2001 et août 2003 chez 21 425 sujets âgés de plus de 18 ans indique une prévalence en population générale sur 12 mois de l'état de stress post-traumatique de 0,9% (IC 95% 0,7-1,1) : 0,4% pour les hommes, 1,3% pour les femmes. La prévalence sur la vie entière est de 1,9% (1,7-2,1). Les patients présentant un ESPT ont subi, en moyenne, 3,2 événements potentiellement traumatisants.

L'analyse des données issues de la population française recrutée dans l'étude ESEMeD indique pour la population générale française, une prévalence sur 12 mois de 2,2% (IC 95% 1,6-2,7) et sur la vie entière de 3,9% (IC 95% 3,2-4,6)³.

L'Enquête Santé mentale en Population Générale, réalisée par le CCOMS⁴ et la Dress⁵ auprès de 36 000 personnes âgées de 18 ans et plus, en France métropolitaine entre 1999 et 2003, a évalué la prévalence des principaux troubles mentaux en s'appuyant sur le questionnaire Mini comme outil de repérage et sur la classification internationale des maladies (Cim 10). La prévalence actuelle de l'ESPT a été estimée à 0,7 p. cent.

Au 1er janvier 2006, la population de la France métropolitaine et des départements d'outre-mer est estimée à 62,9 millions d'habitants. Le nombre de sujets adultes peut être estimé à 57 millions. L'extrapolation de ces données de prévalence sur 12 mois (0,7 à 2,2%) à la population française permet d'estimer entre 400 000 et 1 250 000 le nombre de patients adultes susceptibles de présenter ces troubles dans l'année. La durée des symptômes est variable, avec une guérison complète survenant en trois mois dans environ la moitié des cas⁶. L'affection se développerait sous sa forme chronique pour plus d'un tiers des patients.

1 Kessler C, Sonnega A, Bromet E, Hughes M et al. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1995;52(12):1048-60.

2 The ESEMeD/MHEDEA 2000 investigators scientific committee). Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. Acta Psychiatr Scand 2004;109 (suppl.420):21-27.

3 JP Lepine et al. Prévalence et comorbidité des troubles psychiatriques dans la population générale française : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD). L'Encéphale 2005;31(2):182-94.

4 CCOMS - Centre collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé

5 Dress - Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

6 DSM-IV : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (DIVARIUS, comprimé pelliculé sécable, B/14 et B/28) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (DIVARIUS, comprimé pelliculé sécable, B/14, B/28 et B/50) dans l'indication "Traitement de l'état de stress post-traumatique".

4.5.1 Conditionnement

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription dans l'indication.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

AVIS DE LA COMMISSION

22 janvier 2003

**DIVARIUS 20 mg, comprimés pelliculés sécables
(boîte de 14)**

**DIVARIUS 20 mg, comprimés pelliculés sécables
(boîte de 28)**

**DIVARIUS 20 mg, comprimés pelliculés sécables
(boîte de 56)**

Laboratoires CHIESI S.A.

Mésilate de paroxétine

Liste I

Date de l'AMM : 30 octobre 2002

Motif de la demande :

- Inscription Sécurité Sociale et Collectivités (les boîtes de 14 et de 28 comprimés)
- Inscription Collectivités et divers services publics (la boîte de 56 comprimés)

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

mésilate de paroxétine

1.2. Originalité

Principe actif ayant des propriétés similaires au chlorhydrate de paroxétine (DEROXAT).

1.3. Indications

- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
- Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie.
- Troubles obsessionnels compulsifs.
- Trouble anxiété sociale caractérisé « phobies sociales » lorsqu'il perturbe de manière importante les activités professionnelles ou sociales.
- Anxiété généralisée, évoluant depuis au moins six mois.

1.4. Posologie

Épisodes dépressifs majeurs

- La posologie initiale recommandée est de 20 mg par jour. En fonction de la réponse thérapeutique, évaluée au bout de 3 semaines de traitement, cette posologie pourra être augmentée par paliers de 10 mg, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour.
- Ces augmentations devront être faites par intervalles d'au moins une semaine. Durée du traitement : Le traitement par antidépresseur est symptomatique. Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif.

Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie

La posologie recommandée est de 40 mg par jour. Le traitement doit être débuté à dose faible, 10 mg par jour. La dose sera augmentée par palier de 10 mg par semaine en fonction de la réponse thérapeutique, jusqu'à un maximum de 60 mg par jour. Ces augmentations devront être faites par intervalles d'au moins une semaine.

Troubles obsessionnels compulsifs

- La posologie recommandée est de 40 mg par jour.
- La dose initiale recommandée est de 20 mg par jour. En fonction de la réponse thérapeutique, la posologie pourra être augmentée par paliers de 10 mg, jusqu'à un maximum de 60 mg par jour. Ces augmentations devront être faites par intervalles d'au moins une semaine.

Trouble anxiété sociale caractérisé "phobies sociales" lorsqu'il perturbe de manière importante les activités professionnelles ou sociales

- La posologie initiale recommandée est de 20 mg par jour. En fonction de la réponse thérapeutique, évaluée au bout de 2 semaines de traitement, cette posologie pourra être augmentée par paliers de 10 mg, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour. Ces augmentations devront être faites par intervalles d'au moins

une semaine. Durée du traitement : L'efficacité de la paroxétine dans cette indication a été démontrée au cours d'essais contrôlés versus placebo portant sur une durée de 3 mois.

- L'efficacité à long terme n'a pas été démontrée.
- La place de ce traitement vis-à-vis des thérapies cognitivo-comportementales (TCC) n'a pas été étudiée.
- La prise en charge globale du patient reste un élément fondamental pour la réussite du traitement.

Anxiété généralisée évoluant depuis au moins 6 mois

- La posologie initiale recommandée est de 20 mg par jour. En fonction de la réponse thérapeutique, évaluée au bout de 3 semaines de traitement, cette posologie pourra être augmentée par paliers de 10 mg, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour. Ces augmentations devront être faites par intervalles d'au moins une semaine.
- Durée du traitement : L'efficacité de la paroxétine dans l'anxiété généralisée a été démontrée au cours d'essais contrôlés versus placebo sur une durée maximum de 8 mois. Le traitement de l'anxiété généralisée nécessite généralement une prescription médicamenteuse continue de plusieurs mois ; une réévaluation régulière du diagnostic est nécessaire.

(Cf. RCP)

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2002-1

N : Système nerveux
06 : Psychoanaleptique
A : Antidépresseur
B : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
05 : Paroxétine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 **Médicaments de comparaison** : les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, en fonction de l'indication :

- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) :
 - citalopram : SEROPRAM 20 mg comprimé et 40 mg/ml solution buvable
 - fluoxétine : PROZAC 20 mg gélule et 20 mg/5 ml solution buvable (avec ses 11 génériques en gélule et ses 2 génériques en solution buvable)
 - fluvoxamine : FLOXYFRAL 50mg et 100 mg comprimés
 - paroxétine : DEROXAT 20 mg comprimé et 20 mg/10 ml suspension buvable
 - sertraline : ZOLOFT 25 mg et 50 mg gélules

- Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie.
citalopram : SEROPRAM 20 mg comprimé et 40 mg/ml solution buvable
paroxétine : DEROXAT 20 mg comprimé et 20 mg/10 ml suspension buvable
- Troubles obsessionnels compulsifs.
fluoxétine : PROZAC 20 mg gélule et 20 mg/5 ml solution buvable (avec ses 11 génériques en gélule et ses 2 génériques en solution buvable)
paroxétine : DEROXAT 20 mg comprimé et 20 mg/10 ml suspension buvable
sertraline : ZOLOFT 25 mg et 50 mg gélules
- Trouble anxiété sociale caractérisé « phobies sociales ».
paroxétine : DEROXAT 20 mg comprimé et 20 mg/10 ml suspension buvable
- Anxiété généralisée, évoluant depuis au moins six mois.
paroxétine : DEROXAT 20 mg comprimé et 20 mg/10 ml suspension buvable

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement :

DEROXAT 20 mg, comprimé (B/14)

Le plus économique en coût de traitement :

FLOXYFRAL 100 mg, comprimé (B/15)

Le dernier inscrit :

FLUOXETINE EG (JO du 24/10/02)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des antidépresseurs dans les épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

La venlafaxine (EFFEXOR), antidépresseur indiqué dans l'anxiété généralisée

Les benzodiazepines et la buspironne dans certaines indications

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Aucune étude n'a été réalisée pour le dossier de la transparence.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les affections concernées par cette spécialité se caractérisent par une évolution vers un handicap ou une dégradation de la qualité de vie.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Le mésilate de paroxétine (DIVARIUS) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au chlorhydrate de paroxétine.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Episode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé) :

- En cas d'épisode dépressif léger, une psychothérapie est proposée en première intention, en fonction de l'accessibilité de ce type de traitement et des préférences du patient ; sinon, les antidépresseurs peuvent être proposés.
- En cas d'épisode dépressif modéré, les antidépresseurs sont proposés en première intention.
- En cas d'épisode dépressif sévère, les antidépresseurs sont indispensables.

En l'absence de réponse ou si la sévérité des symptômes le justifie, envisager d'augmenter la posologie des antidépresseurs avant 4 semaines.

L'arrêt du traitement médicamenteux d'un épisode dépressif isolé peut être discuté 6 mois à un an après obtention de la rémission clinique. La réduction de posologie doit se faire très progressivement, sur plusieurs mois. (ANAES, 2002)

Références Médicales Opposables

Médicaments antidépresseurs :

Le traitement médicamenteux d'un patient déprimé n'est qu'un aspect de sa prise en charge, qui comporte d'autres mesures thérapeutiques (psychothérapies interpersonnelles, psychothérapies comportementales,...) et la prise en compte de facteurs sociaux.

Sont exclus de ce thème : les troubles paniques avec ou sans agoraphobie, les troubles obsessionnels compulsifs, l'énurésie de l'enfant, les algies rebelles.

1. Il n'y a pas lieu d'associer systématiquement en début de traitement, à un antidépresseur :

- un anxiolytique;
- ou un hypnotique;
- ou un thymorégulateur;
- ou un neuroleptique.

Si l'importance de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation, du risque de levée de l'inhibition, justifie une coprescription, celle-ci doit être brève et rapidement réévaluée.

2. Il n'y a pas lieu de prescrire en première intention plus d'un antidépresseur à doses antidépressives, lors de la mise en route du traitement d'un état dépressif.
3. Il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement antidépresseur plus de 6 mois, après l'obtention de la rémission complète (période durant laquelle est observé une amélioration d'une qualité suffisante pour que le patient soit considéré comme asymptomatique) de l'épisode dépressif, sauf en cas d'antécédents d'épisodes dépressifs majeurs, caractérisés récurrents et rapprochés.

Anxiété généralisée

Les mesures générales incluant les règles hygiéno-diététiques à savoir réduction de la prise de café, arrêt de l'alcool et du tabac, pratique régulière de l'exercice physique et une psychothérapie non spécialisée sont indispensables.

Les psychothérapies structurées doivent être privilégiées par rapport aux traitements médicamenteux.

La durée de traitement est de 6 mois au moins. Quelles que soient les modalités de traitement, une réévaluation est recommandée 1 à 2 semaines après la 1^{re} consultation puis toutes les 6 semaines. (ANAES, 2001)

4.4. Population cible

La population cible de DIVARIUS est difficile à estimer car les données disponibles sont insuffisantes en ce qui concerne :

- Le nombre de personnes justifiant d'un traitement médicamenteux pour ces pathologies.
- Le degré de superposition des populations de ces cinq indications.

Néanmoins, ces données permettent d'estimer à environ :

- 3 millions le nombre d'individus souffrant d'épisodes dépressifs majeurs
- 500 000 le nombre de personnes souffrant d'anxiété généralisée
- 200 000 le nombre de personnes souffrant d'anxiété sociale caractérisée

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics pour les conditionnements en boîte de **14** et de **28** comprimés, pour toutes les indications et posologies de l'AMM.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics pour le conditionnement en boîte de **56** comprimés, pour toutes les indications et posologies de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%