

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMYLAN-PAROXETINE

Comprimés de paroxétine, USP

10 mg, 20 mg et 30 mg

Paroxétine (comme chlorhydrate de paroxétine solvate isopropyle)

Antidépresseur, antiobsessionnel, antipanique, anxiolytique,
traitement de la phobie sociale et traitement de l'état de stress post-traumatique

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke (Ontario)
M8Z 2S6

Date de révision : Le 31 janvier 2017

Numéro de contrôle : 201357

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS..... | 6 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 7 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 16 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 27 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 32 |
| SURDOSAGE | 36 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 37 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 40 |
| PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 40 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 41 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 41 |
| ESSAIS CLINIQUES | 42 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 46 |
| TOXICOLOGIE..... | 48 |
| RÉFÉRENCES..... | 51 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR | 57 |

PrMYLAN-PAROXETINE

Comprimés de paroxétine, USP

10 mg, 20 mg et 30 mg

Paroxétine (comme chlorhydrate de paroxétine solvate isopropyle)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Présentation et concentration | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|--|
| Orale | Comprimés dosés à 10 mg, à 20 mg et à 30 mg | hydrogénophosphate de calcium anhydre, glycolate d'amidon sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, talc purifié, copolymère de méthacrylate de diméthyle. Composition de colorants : les comprimés à 10 mg : FD&C jaune n° 6, jaune D&C n° 10 et FD&C bleu n° 2; les comprimés à 20 mg : FD&C rouge n° 40, FD&C bleu n° 1, rouge D&C n° 27 et FD&C bleu n° 2; les comprimés à 30 mg : FD&C bleu n° 2, FD&C rouge n° 40 et FD&C bleu n° 1. |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

Dépression

MYLAN-PAROXETINE (chlorhydrate de paroxétine) est indiqué pour le soulagement symptomatique du trouble dépressif majeur (TDM).

Des études cliniques ont montré que la poursuite du traitement par la paroxétine chez les patients souffrant d'un trouble dépressif modéré ou modérément grave est efficace pendant au moins six mois (voir la section ESSAIS CLINIQUES, Dépression).

Trouble obsessionnel-compulsif

MYLAN-PAROXETINE est indiqué pour le traitement symptomatique du trouble obsessionnel-compulsif (TOC). Il faut que les obsessions ou les compulsions soient ressenties comme étant dérangeantes, entraînent des sentiments marqués de détresse ou une perte de temps considérable ou interfèrent de façon significative avec le fonctionnement professionnel ou social du sujet.

Trouble panique

MYLAN-PAROXETINE est indiqué pour le traitement symptomatique du trouble panique, avec ou sans agoraphobie.

Le trouble panique (tel que défini dans le DSM-IV) se caractérise par des crises de panique récurrentes et inattendues, prenant la forme d'épisodes discontinus de peur ou de malaise intenses où au moins quatre des symptômes suivants apparaissent brusquement et atteignent leur paroxysme en moins de 10 minutes : (1) palpitations, cœur battant très fort ou fréquence cardiaque accélérée; (2) transpiration; (3) tremblements; (4) sensations d'essoufflement ou d'étouffement; (5) sensation de suffocation; (6) douleur ou gêne au niveau de la poitrine; (7) nausées ou douleur abdominale; (8) sensation de vertige, de déséquilibre, de tête légère ou d'évanouissement imminent; (9) déréalisation (sensation d'irréalité) ou dépersonnalisation (détachement de soi-même); (10) peur de ne plus être maître de la situation; (11) peur de mourir; (12) paresthésies (engourdissement ou picotements); (13) frissons ou bouffées de chaleur.

Phobie sociale

MYLAN-PAROXETINE est indiqué pour le soulagement symptomatique de la phobie sociale généralisée, un trouble caractérisé par une peur marquée et persistante de diverses situations sociales ou de performance, par l'appréhension à leur égard ou par l'évitement de ces situations (exemples de situations sociales redoutées par les phobiques sociaux : interagir avec des étrangers, assister à des activités mondaines, avoir des contacts avec des personnes en position d'autorité; exemples de situations de performance redoutées : manger, écrire ou travailler sous le regard d'autres personnes ou parler en public). Pour qu'un diagnostic de phobie sociale soit justifié, la peur, l'appréhension ou l'évitement des situations sociales ou de performance doit considérablement entraver la vie quotidienne, le fonctionnement professionnel ou la vie sociale du sujet ou lui causer une détresse importante.

Anxiété généralisée

MYLAN-PAROXETINE est indiqué pour le soulagement symptomatique de l'anxiété causant une détresse considérable chez les patients atteints d'anxiété généralisée.

État de stress post-traumatique

MYLAN-PAROXETINE est indiqué pour le traitement symptomatique de l'état de stress post-traumatique (ESPT).

Pour satisfaire aux critères diagnostiques du DSM-IV pour l'ESPT, le sujet doit avoir été exposé à un événement traumatique dans lequel des individus sont morts ou ont été très gravement blessés ou bien ont été menacés de mort ou de blessure grave ou bien durant lequel son intégrité physique ou celle d'autrui a été menacée; la réaction du sujet à l'événement s'est traduite par une

peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur. Les symptômes résultant de l'exposition à l'événement traumatique comprennent 1) le sentiment de revivre l'événement : souvenirs répétitifs et envahissants, sentiment de revivre en pensée l'événement traumatisant (« flashbacks ») ou rêves répétitifs, sentiment intense de détresse psychologique et réactivité physiologique lors de l'exposition à des indices évoquant l'événement traumatique en cause; 2) l'évitement des stimuli associés au traumatisme, l'incapacité de se rappeler les détails du traumatisme ou l'émoussement de la réactivité générale - réduction nette de l'intérêt pour des activités importantes, sentiment de détachement d'autrui, restriction des affects ou sentiment d'avenir « bouché »; et 3) la présence de symptômes traduisant une activation neurovégétative, notamment : hypervigilance, réaction de sursaut exagérée, difficultés d'endormissement ou sommeil interrompu, difficultés de concentration et irritabilité ou accès de colère.

Pour qu'un diagnostic d'état de stress post-traumatique soit justifié, les symptômes doivent être présents depuis au moins un mois et entraîner une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

Emploi à long terme de la paroxétine

L'efficacité de la paroxétine dans le traitement à long terme (c.-à-d. pendant plus de 8 semaines dans le cas de l'anxiété généralisée et plus de 12 semaines pour les autres indications) n'a pas encore été établie dans des études contrôlées portant sur le TOC, le trouble panique, la phobie sociale, l'anxiété généralisée et l'état de stress post-traumatique. Par conséquent, le médecin qui décide de prescrire MYLAN-PAROXETINE pour ces indications pendant une période prolongée doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du médicament chez chaque patient (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

Gériatrie (> 65 ans)

Les données d'études cliniques révèlent des différences au chapitre du profil pharmacocinétique de la paroxétine entre les patients âgés et les adultes plus jeunes, pouvant être associées à des différences sur les plans de l'innocuité ou de l'efficacité. On peut trouver une brève discussion à ce sujet dans les sections appropriées (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières – Gériatrie; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Pédiatrie (< 18 ans)

MYLAN-PAROXETINE n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association possible avec la survenue de modifications comportementales et émotionnelles, y compris l'automutilation).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité : MYLAN-PAROXETINE est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au médicament ou à l'un de ses constituants. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase : Chez des patients ayant reçu un inhibiteur du recaptage de la sérotonine (ISRS) en association avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), on a signalé des réactions graves, parfois fatales, dont l'hyperthermie, la rigidité, la myoclonie, l'instabilité autonome accompagnée de fluctuations rapides possibles des signes vitaux, et des changements au niveau de l'état mental comprenant une agitation extrême menant au délire et au coma. On a également fait état de ces réactions chez des patients qui venaient de terminer un traitement par un ISRS et d'amorcer un traitement par un IMAO. Certains patients présentaient des manifestations évoquant le syndrome sérotoninergique ou le syndrome malin des neuroleptiques (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques). Par conséquent, la paroxétine ne doit pas être employée en association avec un IMAO [y compris le linézolide, un antibiotique qui est un inhibiteur réversible non sélectif de la MAO, et le chlorure de méthylthionium (bleu de méthylène)] ni dans les deux semaines au moins après la fin d'un traitement par un IMAO. Après ce délai, le traitement à MYLAN-PAROXETINE doit être entrepris avec prudence et la posologie doit être augmentée graduellement jusqu'à l'obtention de l'effet optimal. Un délai de deux semaines après l'arrêt du traitement par la paroxétine s'impose aussi avant de commencer un traitement par un IMAO.

Thioridazine : L'administration de la thioridazine en monothérapie entraîne une prolongation de l'intervalle QTc associée à de graves arythmies ventriculaires, comme celles de type torsades de pointes, et à des morts subites. Cet effet semble être lié à la dose.

D'après une étude *in vivo*, les médicaments qui inhibent l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450, y compris certains ISRS comme la paroxétine, la fluoxétine et la fluvoxamine, hausseraient les concentrations plasmatiques de thioridazine. Par conséquent, la paroxétine ne doit pas être administrée en association avec la thioridazine ni dans les deux semaines au moins après la fin d'un traitement par la thioridazine. Un délai d'au moins deux semaines après l'arrêt du traitement par la paroxétine s'impose aussi avant de commencer un traitement par la thioridazine.

Pimozide : L'utilisation concomitante de paroxétine et du pimozide est contre-indiquée, car la paroxétine élève les concentrations plasmatiques de pimozide, ce qui peut se traduire par une prolongation de l'intervalle QT et l'apparition d'arythmies graves, y compris des torsades de pointes (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

ASSOCIATION POSSIBLE AVEC LA SURVENUE DE MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES ET ÉMOTIONNELLES, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION

Enfants et adolescents : données d'essais cliniques contrôlés par placebo

- **Des analyses récentes de bases de données sur l'innocuité des ISRS et d'autres antidépresseurs récents, issues d'essais cliniques contrôlés par placebo, semblent indiquer que l'emploi de ces médicaments chez des patients de moins de 18 ans peut être associé à des modifications comportementales et émotionnelles, y compris à un risque accru d'idées et de comportements suicidaires, comparativement à un placebo.**
- **En raison des petits dénominateurs de la base de données cliniques ainsi que de la variabilité des taux enregistrés dans les groupes placebo, il est impossible de tirer des conclusions définitives sur le profil d'innocuité relatif de ces médicaments.**

Adultes, enfants et adolescents : données additionnelles

- **Des essais cliniques et des rapports de pharmacovigilance sur les ISRS et d'autres antidépresseurs récents font état, tant chez les enfants et les adolescents que chez les adultes, d'effets indésirables sévères du type agitation jumelés à des actes d'automutilation ou à des actes visant à blesser autrui. Ces effets indésirables du type agitation comprennent l'akathisie, l'agitation, la désinhibition, la labilité émotionnelle, l'hostilité, l'agression et la dépersonnalisation. Dans certains cas, les effets sont survenus dans les semaines suivant le début du traitement.**

La surveillance clinique rigoureuse des idées suicidaires ou d'autres indicateurs d'un comportement suicidaire possible est conseillée chez les patients, quel que soit leur âge. Cela comprend la surveillance des patients pour déceler des modifications comportementales ou émotionnelles du type agitation.

Réalisée par la FDA, une méta-analyse d'études cliniques contrôlées par placebo portant sur la prise d'antidépresseurs chez des adultes âgés de 18 à 24 ans souffrant de troubles psychiatriques a mis en évidence un risque accru de comportement suicidaire chez les patients qui prenaient un antidépresseur plutôt qu'un placebo.

Symptômes liés à l'arrêt du traitement : les patients qui prennent actuellement MYLAN-PAROXETINE NE doivent PAS cesser brusquement leur traitement en raison du risque de symptômes liés à l'arrêt du traitement. Quand le médecin décide d'arrêter un ISRS ou un autre antidépresseur récent, il est recommandé de réduire la dose graduellement plutôt que de cesser brusquement la prise du médicament.

Arrêt du traitement à MYLAN-PAROXETINE

En cas d'arrêt du traitement, quelle que soit l'indication pour laquelle MYLAN-PAROXETINE avait été prescrit, il convient de surveiller les patients à la recherche de symptômes qui peuvent alors survenir [p. ex., étourdissements, troubles du sommeil incluant rêves anormaux, perturbations sensorielles (y compris paresthésies et sensations de choc électrique et acouphènes), agitation, anxiété, céphalées, tremblements, confusion, diarrhée, nausées, vomissements et transpiration] ou autres symptômes qui pourraient être significatifs sur le plan clinique (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés à l'arrêt du traitement (ou lors de la réduction de la dose), Effets observés depuis la commercialisation). On recommande, dans la mesure du possible, de réduire la dose graduellement plutôt que de cesser brusquement la prise du médicament. Si des symptômes intolérables surviennent après une baisse de la dose ou l'arrêt du traitement, on doit rajuster le retrait graduel du médicament en fonction de la réponse clinique du patient (voir les sections EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Traitement à MYLAN-PAROXETINE durant la grossesse – Effets sur les nouveau-nés

Des études épidémiologiques sur l'issue de la grossesse de femmes ayant pris des antidépresseurs durant le premier trimestre font état d'un risque accru de malformations congénitales, particulièrement de nature cardiovasculaire (p. ex., communications interventriculaires et communications interauriculaires), associées à l'emploi de la paroxétine. Si une patiente devient enceinte pendant qu'elle prend MYLAN-PAROXETINE on doit envisager de recourir à d'autres options thérapeutiques. Le médecin doit poursuivre le traitement à MYLAN-PAROXETINE chez une patiente donnée seulement si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques éventuels. Chez les femmes qui veulent devenir enceinte ou qui en sont au premier trimestre de leur grossesse, on doit envisager d'amorcer un traitement par la paroxétine seulement après avoir examiné les autres options thérapeutiques (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Des rapports de pharmacovigilance font état de complications commandant une prolongation de l'hospitalisation, une respiration assistée et le gavage, chez certains nouveau-nés exposés à la paroxétine, à des ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) ou à d'autres antidépresseurs récents à la fin du troisième trimestre. De telles complications peuvent survenir immédiatement après l'accouchement. Le médecin doit donc soupeser soigneusement les risques possibles et les avantages éventuels du traitement de la femme enceinte au moyen de paroxétine durant le troisième trimestre (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières – Traitement des femmes enceintes).

Risque d'efficacité réduite du tamoxifène administré en association avec un ISRS, y compris la paroxétine

Le tamoxifène, un agent antitumoral, est un promédicament qui exige une activation métabolique par l'isoenzyme CYP2D6. Or, l'inhibition du CYP2D6 peut entraîner des concentrations plasmatiques réduites d'un métabolite primaire actif du tamoxifène (l'endoxifène). L'emploi prolongé d'inhibiteurs du CYP2D6, y compris certains ISRS, concurremment avec le tamoxifène peut se traduire par une diminution persistante des concentrations d'endoxifène (voir aussi la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tamoxifène). Certaines études ont révélé que l'efficacité du tamoxifène, mesurée par le risque de rechute du cancer du sein ou de mortalité liée au

cancer du sein, peut être réduite lorsque cet agent est administré en même temps que paroxétine en raison de l'inhibition irréversible de l'isoenzyme CYP2D6 par la paroxétine. Ce risque pourrait augmenter en fonction de la durée de l'administration concomitante. Lorsque le tamoxifène est employé dans le traitement du cancer du sein, le médecin prescripteur doit envisager d'utiliser un autre antidépresseur qui exerce peu voire pas d'effet inhibiteur sur l'isoenzyme CYP2D6.

Altération de la fonction psychomotrice

Bien que la paroxétine n'ait pas causé de sédation ni altéré les fonctions psychomotrices chez les sujets sains participant à des études contrôlées par placebo, on doit aviser les patients d'éviter de conduire un véhicule et de faire fonctionner des machines dangereuses avant d'être bien certains que MYLAN-PAROXETINE ne leur nuit pas.

Risque de fractures

Des études épidémiologiques révèlent un risque accru de fractures après l'exposition à certains antidépresseurs, y compris les ISRS. Les risques semblent plus élevés au début du traitement, mais des risques accrus marqués ont également été observés plus tard durant le traitement. On doit donc tenir compte de la possibilité de fractures dans le soin des patients traités par la paroxétine. On doit informer les personnes âgées et les patients présentant des facteurs de risque importants de fractures des effets indésirables possibles du médicament qui augmentent le risque de chutes, tels les étourdissements et l'hypotension orthostatique, particulièrement au début du traitement, mais également peu après l'arrêt de celui-ci. Les données préliminaires d'études observationnelles font état d'un lien entre les ISRS et la faible densité minérale osseuse chez les hommes et les femmes plus âgés. Jusqu'à ce qu'on en sache davantage, on ne peut exclure un effet possible du traitement à long terme par les ISRS, y compris la paroxétine, sur la densité minérale osseuse; cet effet pourrait constituer une préoccupation pour les patients atteints d'ostéoporose ou pour ceux qui présentent des facteurs de risque important de fractures.

Des précautions additionnelles sont présentées ci-dessous.

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir les données sur les animaux dans la section TOXICOLOGIE.

Cardiovasculaire

La paroxétine n'a pas fait l'objet d'étude ni d'utilisation à un degré appréciable chez des patients ayant récemment subi un infarctus du myocarde ou souffert de cardiopathie instable. Les précautions d'usage s'imposent dans les cas de cardiopathie.

Maladies concomitantes

L'expérience clinique avec la paroxétine chez les patients atteints de certaines maladies générales concomitantes est limitée. La prudence est de rigueur si on prescrit de la paroxétine à des patients présentant une maladie ou anomalie susceptible de modifier le métabolisme ou les réponses hémodynamiques.

Risque de dépendance

La paroxétine n'a pas fait l'objet d'études systématiques sur l'animal ou chez l'humain, au regard du risque d'abus, de tolérance ou de dépendance physique. Le médecin doit évaluer soigneusement les

antécédents de toxicomanie des patients et, le cas échéant, suivre de près les signes d'une mauvaise utilisation ou d'une surutilisation de la paroxétine.

Endocrinien/métabolisme

Élévation des taux sériques de cholestérol : Plusieurs études du domaine public révèlent une élévation des taux de cholestérol-LDL d'environ 10 % chez des volontaires et des patients qui ont pris de la paroxétine pendant 8 à 12 semaines. Habituellement, les taux se sont normalisés après l'arrêt du traitement par la paroxétine. De plus, parmi les participants à des études cliniques contrôlées par placebo chez lesquels on avait obtenu des mesures avant et pendant le traitement, on a enregistré une augmentation moyenne des taux sériques de cholestérol total d'environ 1,5 mg/dL chez les patients traités par la paroxétine ($n = 653$) comparativement à une diminution moyenne de quelque 5,0 mg/dL chez les patients ayant reçu le placebo ($n = 379$). Des hausses par rapport aux valeurs initiales de 45 mg/dL ou plus ont été enregistrées chez 6,6 % des patients sous paroxétine comparativement à 2,6 % des patients sous placebo (voir la section Surveillance et épreuves de laboratoire, Élévation des taux sériques de cholestérol).

Ces données doivent être prises en compte lorsqu'on traite des patients présentant des facteurs de risque cardiaque sous-jacents.

Hématologique

Saignement anormal : Les ISRS, y compris la paroxétine, peuvent accroître le risque de saignement en altérant l'agrégation plaquettaire. L'emploi concomitant d'acide acétylsalicylique (AAS), d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), de warfarine et d'autres anticoagulants pourrait accroître davantage ce risque. Des exposés de cas et des études épidémiologiques (études cas-témoin et études des cohortes) ont révélé une corrélation entre l'emploi de médicaments entravant le recaptage de la sérotonine et l'apparition de saignements gastro-intestinaux. Les saignements liés à l'utilisation d'ISRS prenaient la forme d'ecchymoses, d'hématomes, d'épistaxis et de pétéchies, mais pouvaient également être aussi graves que des hémorragies menaçant le pronostic vital. Des saignements d'origine gastro-intestinale et gynécologique ont également été signalés suivant le traitement par la paroxétine.

On doit mettre en garde les patients au sujet du risque de saignement associé à l'emploi concomitant de paroxétine et d'AINS, d'AAS ou d'autres médicaments pouvant agir sur la coagulation (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments ayant un effet sur la fonction plaquettaire). La prudence est de mise chez les patients qui ont des antécédents de troubles hémorragiques ou qui présentent des affections les y prédisposant (p. ex., thrombocytopenie) (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Atteinte hépatique : Selon les études sur les paramètres pharmacocinétiques de la paroxétine, une demi-vie d'élimination prolongée et des concentrations plasmatiques accrues sont à prévoir chez les patients présentant une atteinte hépatique importante sur le plan clinique. L'administration de MYLAN-PAROXETINE chez de tels patients commande donc la prudence et le recours à une

faible posologie (voir les sections POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance hépatique).

Neurologique

Épilepsie : À l'exemple d'autres antidépresseurs, MYLAN-PAROXÉTINE doit être employé avec prudence chez les patients épileptiques.

Convulsions : Au cours des essais cliniques, la fréquence globale des convulsions a été de 0,15 % chez les sujets traités par la paroxétine. Les sujets ayant déjà souffert de troubles convulsifs étaient toutefois exclus de ces études. La prudence est de mise quand on administre la paroxétine à des patients ayant de tels antécédents. On doit en cesser l'administration dans tous les cas où des convulsions surviennent.

Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques : Rarement des manifestations s'apparentant au syndrome sérotoninergique ou au syndrome malin des neuroleptiques surviennent lors du traitement par la paroxétine, particulièrement lorsqu'il est administré en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques ou avec des neuroleptiques/antipsychotiques, voire avec les deux. Comme ces syndromes peuvent entraîner des troubles pouvant menacer le pronostic vital, on doit arrêter le traitement par la paroxétine si le patient manifeste plusieurs symptômes, notamment l'hyperthermie, la rigidité, la myoclonie, l'instabilité autonome s'accompagnant possiblement de fluctuations rapides des signes vitaux, des modifications de l'état mental, y compris confusion, irritabilité, agitation extrême évoluant vers le délire et coma, et amorcer le traitement symptomatique de soutien. Compte tenu du risque de syndrome sérotoninergique ou de syndrome malin des neuroleptiques, la paroxétine ne doit pas être employée concurremment avec des inhibiteurs de la MAO [y compris le linézolide, un antibiotique qui est un inhibiteur réversible non sélectif de la MAO, et le chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène)] ou des précurseurs de la sérotonine (comme le L-tryptophane et l'oxitriptan) et doit être administrée avec prudence chez les patients prenant d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, lithium, tramadol, millepertuis, majorité des antidépresseurs tricycliques) ou des neuroleptiques/antipsychotiques (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Ophtalmologique

Glaucome à angle fermé : À l'instar d'autres antidépresseurs, la paroxétine peut causer une mydriase qui peut déclencher une crise de glaucome à angle fermé chez un patient dont l'angle cornéen est anatomiquement étroit. On doit user de prudence lorsque MYLAN-PAROXÉTINE est prescrit à des patients présentant des angles étroits non traités. Le glaucome à angle ouvert n'est pas un facteur de risque de glaucome à angle fermé. On doit informer les patients de consulter un médecin immédiatement en présence de douleur oculaire, d'altérations de la vue ou encore d'enflure ou de rougeur des yeux ou dans la région oculaire.

Psychiatrique

Suicide : Le risque de tentative de suicide est inhérent à la dépression et peut persister jusqu'à l'obtention d'une rémission. Les patients atteints de dépression peuvent connaître une aggravation de leurs symptômes dépressifs et (ou) l'apparition d'idées et de comportements suicidaires, qu'ils prennent ou non des antidépresseurs. Néanmoins, les patients ayant de fortes tendances suicidaires doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant toute la durée du traitement et la nécessité d'une hospitalisation peut être à envisager. Afin de réduire au minimum le risque de surdosage, il y a lieu de prescrire la plus faible quantité de MYLAN-PAROXÉTINE nécessaire pour la bonne prise en charge du patient.

La coexistence de la dépression et d'autres troubles psychiatriques a été bien établie. Par conséquent, il convient de prendre les mêmes précautions dans le traitement de la dépression que dans le traitement des patients atteints d'autres troubles psychiatriques (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible avec la survenue de modifications comportementales et émotionnelles, y compris l'automutilation**).

Activation de la manie ou de l'hypomanie : Au cours des essais cliniques réalisés chez une population composée principalement de patients souffrant de dépression unipolaire, environ 1 % des sujets traités par la paroxétine ont eu des réactions maniaques. Quand on n'a tenu compte que des cas de troubles bipolaires, la fréquence de la manie a été de 2 %. Comme tous les médicaments efficaces pour le traitement de la dépression, la paroxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents maniaques.

Un épisode de dépression majeure peut être la manifestation initiale d'un trouble bipolaire. Les patients atteints de trouble bipolaire peuvent être davantage prédisposés aux épisodes maniaques lorsqu'ils sont traités uniquement par des antidépresseurs. Aussi, avant de décider d'amorcer un traitement symptomatique de la dépression, il convient d'évaluer adéquatement les patients afin de déterminer s'ils sont à risque de trouble bipolaire.

Électroconvulsivothérapie (ECT) : L'administration concomitante de la paroxétine et de l'ECT n'a pas fait l'objet d'études sur l'efficacité et l'innocuité.

Rénal

Hyponatrémie : Plusieurs cas d'hyponatrémie ont été signalés. L'hyponatrémie semble être réversible à l'arrêt du traitement par la paroxétine. La majorité des cas sont survenus chez des sujets âgés, et chez certains patients qui prenaient des diurétiques ou qui présentaient une hypovolémie quelconque.

Atteinte rénale : La paroxétine étant métabolisée dans une large mesure par le foie, l'excrétion du médicament sous forme inchangée dans l'urine ne constitue qu'une voie d'élimination mineure. Des études pharmacocinétiques portant sur l'emploi de doses uniques laissent toutefois paraître des taux plasmatiques élevés de paroxétine chez les patients présentant une atteinte rénale significative sur le plan clinique. L'administration de la paroxétine chez de tels patients commande donc la

prudence et le recours à une faible posologie (voir les sections POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale).

Fonction sexuelle/reproduction

Certaines études cliniques ont montré que les ISRS (y compris la paroxétine) peuvent affecter la qualité du sperme. Cet effet semble réversible à l'arrêt du traitement. Les variations de la qualité du sperme pourraient affecter la fertilité chez certains hommes (voir également la Partie II : TOXICOLOGIE, Études sur la reproduction et l'altération de la fertilité).

Populations particulières

Femmes enceintes et nouveau-nés

Risque de malformations cardiovasculaires après l'exposition à des ISRS durant le premier trimestre :

Des études épidémiologiques sur l'issue de la grossesse de femmes ayant pris des antidépresseurs durant le premier trimestre font état d'un risque accru de malformation congénitales, particulièrement de nature cardiovasculaire (p. ex., communications interventriculaires et communications interauriculaires), associées à l'emploi de la paroxétine. Les données laissent supposer que le risque de donner naissance à un enfant présentant une malformation cardiovasculaire est d'environ 1/50 (2 %) si la mère a pris de la paroxétine alors qu'il se chiffre normalement à environ de 1/100 (1 %) dans la population en général. Habituellement, les communications interventriculaire ou interauriculaire peuvent être symptomatiques et nécessiter une intervention chirurgicale ou être asymptomatiques et s'avérer spontanément résolutives. On ne dispose pas de données sur la gravité des malformations signalées dans les études.

Pendant le traitement par la paroxétine - femmes enceintes ou prévoyant le devenir :

Si une patiente devient enceinte alors qu'elle suit un traitement par la paroxétine, ou si elle prévoit le devenir, elle doit être informée du risque accru actuellement estimé que court l'enfant à naître exposé à la paroxétine plutôt qu'aux autres antidépresseurs. L'examen de bases de données supplémentaires ainsi que des analyses actualisées pourraient donner lieu à des modifications des estimés qu'on fait actuellement du risque. On doit envisager de recourir à d'autres options thérapeutiques, y compris un autre antidépresseur ou un traitement non pharmacologique comme une thérapie cognitivo-comportementale. Le médecin doit poursuivre le traitement par la paroxétine chez une patiente donnée seulement si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques éventuels.

Si le médecin décide de mettre un terme au traitement par la paroxétine, il est recommandé de réduire la dose graduellement plutôt que de cesser brusquement la prise du médicament en raison des effets possibles à l'arrêt du traitement (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt du traitement à MYLAN-PAROXETINE, EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés à l'arrêt du traitement, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Arrêt du traitement).

Instauration de la paroxétine : Chez les femmes qui prévoient devenir enceinte ou qui en sont au premier trimestre de leur grossesse, on doit envisager d'amorcer un traitement par la paroxétine seulement après avoir examiné les autres options thérapeutiques.

Complications secondaires à l'exposition à des ISRS à la fin du troisième trimestre : Des rapports de pharmacovigilance font état de complications commandant une prolongation de l'hospitalisation, une respiration assistée et le gavage, chez certains nouveau-nés exposés à la paroxétine, à des ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) ou à d'autres antidépresseurs récents à la fin du troisième trimestre. De telles complications peuvent survenir immédiatement après l'accouchement. Les données cliniques obtenues font état de détresse respiratoire, de cyanose, d'apnée, de convulsions, d'instabilité de la température, de difficultés à nourrir l'enfant, de vomissements, d'hypoglycémie, d'hypotonie, d'hypertonie, d'hyperréflexie, de tremblements, d'énervement, d'irritabilité et de pleurs constants. Ces caractéristiques correspondent à un effet toxique direct des ISRS et d'autres antidépresseurs récents ou peut-être à un syndrome d'arrêt du médicament. Fait à noter, le tableau clinique s'apparente, dans certains cas, au syndrome sérotoninergique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques). Le médecin qui traite une femme enceinte à l'aide de paroxétine durant le troisième trimestre doit soupeser soigneusement les risques possibles et les avantages éventuels du traitement (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, Traitement des femmes enceintes).

Risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante et exposition à des ISRS (y compris la paroxétine) : Des études épidémiologiques portant sur l'hypertension artérielle pulmonaire persistante chez le nouveau-né ont révélé que l'emploi des ISRS (y compris la paroxétine) durant la grossesse, particulièrement en fin de grossesse, a été associé à un risque accru d'hypertension artérielle pulmonaire persistante. Cette affection qui touche 1 ou 2 nourrissons sur 1 000 dans la population générale est associée à une morbidité et à une mortalité néonatales substantielles. Dans une étude cas-témoin rétrospective portant d'une part sur 377 femmes ayant donné naissance à un enfant atteint d'hypertension artérielle pulmonaire persistante et d'autre part sur 836 femmes ayant eu un enfant en santé, le risque de développer une hypertension artérielle pulmonaire persistante était environ 6 fois plus élevé chez les nourrissons exposés à des ISRS après la 20^e semaine de grossesse que chez les nourrissons n'ayant pas été exposés à des antidépresseurs durant la grossesse (rapport de cotes de 6,1; IC à 95 % : 2,2-16,8). Une étude ayant utilisé les données du registre des naissances de la Suède (Swedish Medical Birth Register) sur 831 324 nourrissons nés entre 1997 et 2005 a fait état d'un risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante environ 2 fois plus élevé associé à l'emploi d'ISRS (signalé par la mère) durant le premier trimestre de la grossesse (rapport de risque de 2,4; IC à 95 % : 1,2-4,3) et environ 4 fois plus élevé associé à l'emploi d'ISRS par la mère durant le premier trimestre de la grossesse ainsi qu'à la prescription anténatale d'un ISRS plus tard durant la grossesse (rapport de risque de 3,6; IC à 95 % : 1,2-8,3).

Femmes qui allaitent : Les concentrations de paroxétine décelées dans le lait maternel des femmes sont similaires à celles notées dans le plasma. Les femmes traitées par la paroxétine ne

doivent pas allaiter leur bébé, à moins que le médecin traitant juge l'allaitement nécessaire. En pareil cas, le nourrisson doit être surveillé de près.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'emploi de MYLAN-PAROXÉTINE n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible avec la survenue de modifications comportementales et émotionnelles, y compris l'automutilation; voir aussi les sections INDICATIONS, Pédiatrie; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, Pédiatrie).

Des études cliniques comparatives menées chez des patients atteints de dépression n'ont pas réussi à montrer l'efficacité de la paroxétine chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans et ne corroborent donc pas son utilisation chez ce groupe de patients. De plus, les études contrôlées portant sur la dépression, le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) et la phobie sociale ont fait état d'une fréquence plus élevée d'effets indésirables liés à des modifications comportementales et émotionnelles, y compris l'automutilation, chez les patients traités par la paroxétine comparativement à ceux traités par le placebo (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Pédiatrie).

Gériatrie (> 65 ans) : L'administration de paroxétine à des sujets âgés donne lieu à des concentrations plasmatiques plus élevées et à une demi-vie d'élimination plus longue que chez les adultes plus jeunes (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Le traitement des patients âgés doit être amorcé et maintenu à la plus faible posologie quotidienne de paroxétine qui soit efficace sur le plan clinique (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

À l'échelle mondiale, environ 800 sujets âgés (> 65 ans) ont été traités par la paroxétine (de 10 à 40 mg par jour) dans le cadre des essais cliniques qui ont précédé sa commercialisation. Le tableau des effets indésirables signalés chez les sujets âgés a été comparable à celui obtenu chez des sujets plus jeunes. Toutefois, il est impossible d'écarter la possibilité de différences liées à l'âge au chapitre de l'innocuité et de l'efficacité lors de l'utilisation prolongée, surtout chez les personnes âgées présentant des troubles généraux concomitants ou qui reçoivent simultanément d'autres médicaments.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Élévation des taux sériques de cholestérol : Parmi les participants à des études cliniques contrôlées par placebo chez lesquels on avait obtenu des mesures avant et pendant le traitement, on a enregistré par rapport aux valeurs initiales une hausse des taux sériques de cholestérol de 45 mg/dL ou plus chez 6,6 % des patients sous paroxétine comparativement à 2,6 % des patients sous placebo (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Changements dans les épreuves de laboratoires – Cholestérol et la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme).

Ces données doivent être prises en compte lorsqu'on traite des patients présentant des facteurs de risque cardiaque sous-jacents.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Effets indésirables fréquemment observés

Les effets indésirables associés à l'emploi de la paroxétine le plus fréquemment observés dans les essais cliniques, mais dont la fréquence n'est pas équivalente chez les témoins traités par placebo sont les suivants : nausées, somnolence, transpiration, tremblements, asthénie, étourdissements, sécheresse de la bouche, insomnie, constipation, diarrhée, diminution de l'appétit et troubles sexuels chez l'homme (voir les tableaux 1 et 2).

Effets indésirables menant à l'arrêt du traitement

Vingt et un pour cent des quelque 4 000 patients traités par la paroxétine dans l'ensemble des essais cliniques, réalisés à l'échelle mondiale et portant sur la dépression ont abandonné le traitement à cause d'effets indésirables. Dans les études sur le trouble obsessionnel-compulsif, le trouble panique, la phobie sociale, l'anxiété généralisée et l'état de stress post-traumatique, 11,8 % (64/542), 9,4 % (44/469), 16,1 % (84/522), 10,7 % (79/735) et 11,7 % (79/676) des sujets traités par la paroxétine ont abandonné le traitement respectivement, à cause d'effets indésirables. Les manifestations les plus fréquentes (signalées par au moins 1 % des sujets) qui ont motivé l'arrêt du traitement incluent les suivantes : asthénie, céphalées, nausées, somnolence, insomnie, agitation, tremblements, étourdissements, constipation, impuissance, éjaculation anormale, transpiration et diarrhée.

Effets indésirables observés à l'arrêt du traitement (ou lors de la réduction de la dose)

Essais cliniques

Les effets indésirables suivants ont été signalés à une fréquence d'au moins 2 % avec la paroxétine et étaient au moins deux fois plus fréquents qu'avec le placebo : rêves anormaux (2,3 % c. à 0,5 %), paresthésies (2,0 % c. à 0,4 %) et étourdissements (7,1 % c. à 1,5 %).

Dans la majorité des cas, ces effets étaient légers ou modérés, spontanément résolutifs et n'ont pas nécessité d'intervention médicale. Ces effets ont été relevés lors d'essais cliniques réalisés chez des patients souffrant d'anxiété généralisée et de l'état de stress post-traumatique où on avait arrêté le traitement en diminuant graduellement la dose de la façon suivante : on a réduit la dose quotidienne par paliers de 10 mg chaque semaine, jusqu'à ce que la dose atteigne 20 mg par jour; les sujets ont ensuite continué de prendre cette dose pendant 1 semaine avant d'arrêter le traitement.

Effets observés depuis la commercialisation

Des manifestations indésirables ont été signalées spontanément lors de l'arrêt du traitement par la paroxétine (particulièrement dans les cas de cessation brusque du traitement), notamment : étourdissements, perturbations sensorielles (y compris paresthésies et sensations de choc électrique et acouphènes), agitation ou nervosité, anxiété, nausées, tremblements, confusion, diarrhée, vomissements, transpiration, céphalées et troubles du sommeil (rêves anormaux). Généralement, ces symptômes sont d'intensité légère ou modérée, bien qu'ils puissent être

sévères chez certains patients. Ils se manifestent habituellement durant les premiers jours suivant l'arrêt du traitement. On a fait état de très rares cas de symptômes semblables chez des patients qui avaient accidentellement oublié de prendre une dose. Dans l'ensemble, ces symptômes sont spontanément résolutifs et disparaissent en l'espace de 2 semaines, parfois plus chez certaines personnes (2 ou 3 mois, voire plus). Des symptômes associés à l'arrêt du traitement ont également été signalés avec d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine.

On doit surveiller la survenue des symptômes décrits ci-dessus ou de tout autre symptôme lors de l'arrêt du traitement, quelle que soit l'indication pour laquelle MYLAN-PAROXETINE avait été prescrit. Si des symptômes intolérables se manifestent après une baisse de la dose ou l'arrêt du traitement, on doit rajuster le retrait graduel du médicament en fonction de la réponse clinique du patient (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Fréquence dans les essais cliniques comparatifs

Adultes

Au cours des essais cliniques, 4 126 sujets ont reçu des doses multiples de paroxétine pour traiter la dépression, 542 pour le TOC, 469 pour le trouble panique, 522 pour la phobie sociale, 735 pour l'anxiété généralisée et 676 pour l'état de stress post-traumatique. Les investigateurs ont noté les manifestations indésirables associées à ce traitement en ayant recours à une terminologie descriptive de leur choix.

Il est, par conséquent, impossible de donner une estimation claire de la proportion de sujets ayant eu de telles manifestations sans d'abord les grouper par types similaires dans un nombre limité (c'est-à-dire réduit) de catégories de manifestations uniformisées.

Le tableau 1 énumère les effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 1 % dans les essais de courte durée (6 semaines), à doses variables (20-50 mg/jour), contrôlés par placebo, réalisés chez des patients atteints de dépression. (Il y a eu aussi une étude à doses fixes, contrôlée par placebo, à laquelle 460 sujets ont participé.)

Le tableau 2 présente les effets indésirables qui se sont produits à une fréquence de 2 % ou plus chez les sujets traités par la paroxétine qui ont soit participé à des essais de 12 semaines sur le TOC (20 et 60 mg par jour), à des études de 10 à 12 semaines sur le trouble panique (de 10 à

60 mg par jour), à des essais de 12 semaines sur la phobie sociale (de 20 à 50 mg par jour), à des études de 8 semaines sur l'anxiété généralisée (de 10 à 50 mg/jour) ou à des essais de 12 semaines sur l'état de stress post-traumatique (de 20 à 50 mg par jour). Tous ces essais étaient contrôlés par placebo.

Le prescripteur doit être conscient du fait que ces chiffres ne permettent pas de prédire la fréquence des effets indésirables en pratique médicale courante, les caractéristiques des patients et d'autres facteurs étant différents de ceux des essais cliniques. On ne peut non plus comparer les fréquences indiquées avec les chiffres obtenus dans d'autres études cliniques comportant des traitements, des modalités d'emploi et des investigateurs différents. Les fréquences indiquées peuvent toutefois fournir certaines indications au prescripteur pour estimer la contribution relative du médicament et des facteurs non médicamenteux à la fréquence des effets indésirables dans la population étudiée. Les effets indésirables signalés ont été classés selon une terminologie fondée sur le dictionnaire COSTART pour ce qui est des essais sur la dépression et sur l'ADECS (dictionnaire COSTART modifié) en ce qui a trait aux essais sur le TOC et le trouble panique.

Tableau 1 Effets indésirables survenus pendant le traitement chez des patients atteints de dépression dans des essais cliniques contrôlés de courte durée portant sur l'emploi de doses variables¹

| Système ou appareil | Terme privilégié | paroxétine (n = 421) | Placebo (n = 421) |
|---------------------------|---|-------------------------|----------------------|
| Organisme en général | Céphalées | 17,6 % | 17,3 % |
| | Asthénie | 15,0 % | 5,9 % |
| | Douleur abdominale | 3,1 % | 4,0 % |
| | Fièvre | 1,7 % | 1,7 % |
| | Douleur thoracique | 1,4 % | 2,1 % |
| | Traumatisme | 1,4 % | 0,5 % |
| | Mal de dos | 1,2 % | 2,4 % |
| Appareil cardiovasculaire | Palpitation | 2,9 % | 1,4 % |
| | Vasodilatation | 2,6 % | 0,7 % |
| | Hypotension orthostatique | 1,2 % | 0,5 % |
| Peau et annexes cutanées | Transpiration | 11,2 % | 2,4 % |
| | Éruption | 1,7 % | 0,7 % |
| Appareil digestif | Nausées | 25,7 % | 9,3 % |
| | Sécheresse de la bouche | 18,1 % | 12,1 % |
| | Constipation | 13,8 % | 8,6 % |
| | Diarrhée | 11,6 % | 7,6 % |
| | Diminution de l'appétit | 6,4 % | 1,9 % |
| | Flatulence | 4,0 % | 1,7 % |
| | Vomissements | 2,4 % | 1,7 % |
| | Trouble oropharyngien ² | 2,1 % | 0,0 % |
| | Dyspepsie | 1,9 % | 1,0 % |
| Augmentation de l'appétit | 1,4 % | 0,5 % | |
| Appareil locomoteur | Myopathie | 2,4 % | 1,4 % |
| | Myalgie | 1,7 % | 0,7 % |
| | Myasthénie | 1,4 % | 0,2 % |
| Système nerveux | Somnolence | 23,3 % | 9,0 % |
| | Étourdissements | 13,3 % | 5,5 % |
| | Insomnie | 13,3 % | 6,2 % |
| | Tremblements | 8,3 % | 1,9 % |
| | Nervosité | 5,2 % | 2,6 % |
| | Anxiété | 5,0 % | 2,9 % |
| | Paresthésies | 3,8 % | 1,7 % |
| | Baisse de la libido | 3,3 % | 0,0 % |
| | Agitation | 2,1 % | 1,9 % |
| | Sensation d'être drogué | 1,7 % | 0,7 % |
| | Myoclonie | 1,4 % | 0,7 % |
| | Stimulation du SNC | 1,2 % | 3,6 % |
| | Confusion | 1,2 % | 0,2 % |
| Appareil respiratoire | Trouble respiratoire ³ | 5,9 % | 6,4 % |
| | Bâillements | 3,8 % | 0,0 % |
| | Pharyngite | 2,1 % | 2,9 % |
| Appareil sensoriel | Vue brouillée | 3,6 % | 1,4 % |
| | Dysgueusie | 2,4 % | 0,2 % |
| Appareil génito-urinaire | *Éjaculation anormale ⁴ | 12,9 % | 0,0 % |
| | *Troubles génitaux masculins ⁴ | 8,0 % | 0,0 % |
| | Pollakiurie | 3,1 % | 0,7 % |
| | Troubles mictionnels ⁵ | 2,9 % | 0,2 % |
| | *Impuissance | 2,5 % | 0,5 % |
| | *Troubles génitaux féminins ⁶ | 1,8 % | 0,0 % |

¹ Comprend les effets indésirables signalés par au moins 1 % des patients traités par la paroxétine.

² Comprend surtout la sensation de boule dans la gorge et de constriction dans la gorge.

³ Comprend surtout les symptômes du rhume ou les infections des voies respiratoires supérieures.

⁴ Comprend l'anorgasmie, les troubles de l'érection, l'éjaculation ou l'orgasme tardif, la dysfonction sexuelle et l'impuissance.

⁵ Comprend la miction difficile et le retard de la miction.

6 Comprend l'anorgasmie et la difficulté à atteindre un orgasme.

* Pourcentage corrigé pour tenir compte du sexe Placebo : hommes, $n = 206$, femmes, $n = 215$ paroxétine : hommes, $n = 201$ femmes, $n = 220$
+ Surtout un retard de l'éjaculation. Dans un essai à doses fixes portant sur la paroxétine, la fréquence des troubles d'éjaculation chez les hommes prenant 20 mg de paroxétine par jour a été de 6,5 % (3/46) vs 0 % (0/23) dans le groupe placebo.

Tableau 2 Effets indésirables survenus pendant le traitement dans les essais contrôlés menés chez des patients atteints du trouble obsessionnel-compulsif, du trouble panique, de la phobie sociale, de l'anxiété généralisée et de l'état de stress post-traumatique¹

| Système ou appareil | Terme privilégié | Trouble obsessionnel-compulsif | | Trouble panique | | Phobie sociale | | Anxiété généralisée | | État de stress post-traumatique | |
|--|----------------------------|--------------------------------|-------------------|----------------------|-------------------|----------------------|-------------------|----------------------|-------------------|---------------------------------|-------------------|
| | | paroxétine (n = 542) | Placebo (n = 265) | paroxétine (n = 469) | Placebo (n = 324) | paroxétine (n = 425) | Placebo (n = 339) | paroxétine (n = 735) | Placebo (n = 529) | paroxétine (n = 676) | Placebo (n = 504) |
| Organisme en général | Céphalées | 25,3 % | 29,1 % | 25,4 % | 25,3 % | 22,4 % | 21,8 % | 16,9 % | 14,0 % | 18,9 % | 19,2 % |
| | Asthénie | 21,8 % | 13,6 % | 13,6 % | 4,6 % | 22,4 % | 13,6 % | 14,3 % | 6,4 % | 11,8 % | 4,2 % |
| | Infection | 5,4 % | 4,9 % | 5,3 % | 6,8 % | 3,8 % | 5,9 % | 5,6 % | 3,4 % | 4,9 % | 3,8 % |
| | Douleur abdominale | 4,8 % | 4,9 % | 4,3 % | 3,1 % | 2,1 % | 4,7 % | 4,5 % | 3,6 % | 4,3 % | 3,2 % |
| | Douleur thoracique | 2,8 % | 1,9 % | 2,3 % | 3,1 % | 0,7 % | 0,3 % | 1,0 % | 0,6 % | 1,2 % | 0,8 % |
| | Mal de dos | 2,4 % | 4,9 % | 3,2 % | 2,2 % | 1,6 % | 4,1 % | 2,3 % | 3,6 % | 3,4 % | 3,4 % |
| | Frissons | 2,0 % | 0,8 % | 2,3 % | 0,6 % | 0,2 % | 0,3 % | 1,0 % | 0,0 % | 0,1 % | 0,4 % |
| | Traumatisme | 3,1 % | 3,8 % | 3,6 % | 3,7 % | 2,6 % | 0,9 % | 2,6 % | 3,4 % | 5,8 % | 5,2 % |
| Appareil cardiovasculaire | Vasodilatation | 3,9 % | 1,1 % | 2,1 % | 2,8 % | 1,4 % | 0,6 % | 2,7 % | 0,8 % | 2,2 % | 1,2 % |
| | Palpitation | 2,0 % | 0,4 % | 2,3 % | 2,5 % | 1,2 % | 1,8 % | 1,1 % | 1,1 % | 1,0 % | 0,8 % |
| Peau et annexes cutanées | Transpiration | 8,9 % | 3,0 % | 14,3 % | 5,9 % | 9,2 % | 2,1 % | 6,3 % | 1,5 % | 4,6 % | 1,4 % |
| | Éruption | 3,1 % | 1,9 % | 2,3 % | 1,5 % | 0,7 % | 0,3 % | 1,5 % | 0,9 % | 1,5 % | 2,0 % |
| Appareil digestif | Nausées | 23,2 % | 9,8 % | 22,8 % | 17,3 % | 24,7 % | 6,5 % | 20,1 % | 5,3 % | 19,2 % | 8,3 % |
| | Sécheresse de la bouche | 18,1 % | 8,7 % | 18,1 % | 10,8 % | 8,9 % | 2,9 % | 10,9 % | 4,7 % | 10,1 % | 4,8 % |
| | Constipation | 15,7 % | 6,4 % | 7,9 % | 5,2 % | 5,4 % | 1,8 % | 10,5 % | 1,7 % | 5,5 % | 3,4 % |
| | Diarrhée | 10,3 % | 9,8 % | 11,7 % | 6,5 % | 8,5 % | 5,9 % | 9,1 % | 6,6 % | 10,5 % | 5,4 % |
| | Diminution de l'appétit | 9,0 % | 3,4 % | 7,0 % | 2,8 % | 7,8 % | 1,5 % | 5,2 % | 1,1 % | 5,9 % | 2,6 % |
| | Dyspepsie | 3,9 % | 6,8 % | 3,8 % | 6,8 % | 4,0 % | 2,4 % | 4,5 % | 4,9 % | 4,6 % | 3,4 % |
| | Flatulence | 3,0 % | 4,2 % | 1,7 % | 2,8 % | 4,0 % | 2,4 % | 1,4 % | 2,1 % | 1,0 % | 1,0 % |
| | Augmentation de l'appétit | 4,2 % | 3,0 % | 2,1 % | 0,6 % | 1,2 % | 1,8 % | 0,4 % | 1,1 % | 1,5 % | 1,0 % |
| Vomissements | 2,2 % | 3,4 % | 1,9 % | 1,5 % | 2,4 % | 0,6 % | 2,7 % | 2,5 % | 3,0 % | 2,0 % | |
| Appareil locomoteur Système nerveux | Myalgie | 3,1 % | 3,8 % | 2,3 % | 3,4 % | 4,0 % | 2,7 % | 2,9 % | 2,6 % | 1,8 % | 1,8 % |
| | Somnolence | 24,4 % | 7,2 % | 18,8 % | 10,8 % | 21,6 % | 5,3 % | 15,4 % | 4,5 % | 16,0 % | 4,6 % |
| | Insomnie | 23,8 % | 13,2 % | 17,9 % | 10,2 % | 20,9 % | 15,9 % | 10,7 % | 7,9 % | 11,8 % | 11,3 % |
| | Étourdissements | 12,4 % | 6,0 % | 14,1 % | 9,9 % | 11,3 % | 7,1 % | 6,1 % | 4,5 % | 6,1 % | 4,6 % |
| | Tremblements | 10,5 % | 1,1 % | 8,5 % | 1,2 % | 8,7 % | 1,2 % | 4,6 % | 0,8 % | 4,3 % | 1,4 % |
| | Nervosité | 8,5 % | 8,3 % | 7,9 % | 8,3 % | 7,5 % | 6,5 % | 3,9 % | 2,8 % | 3,0 % | 4,4 % |
| | Baisse de la libido | 7,2 % | 3,8 % | 8,5 % | 1,2 % | 11,5 % | 0,9 % | 9,4 % | 1,5 % | 5,2 % | 1,8 % |
| | Anxiété | 4,1 % | 6,8 % | 4,5 % | 4,0 % | 4,7 % | 4,1 % | 1,6 % | 0,9 % | 3,8 % | 4,0 % |
| | Rêves anormaux | 3,9 % | 1,1 % | 2,8 % | 3,4 % | 1,9 % | 1,5 % | 0,5 % | 1,1 % | 2,5 % | 1,6 % |
| | Myoclonie | 3,3 % | 0,4 % | 3,2 % | 1,5 % | 2,1 % | 0,9 % | 1,6 % | 0,6 % | 1,0 % | 0,6 % |
| | Difficulté à se concentrer | 2,8 % | 1,5 % | 1,1 % | 0,9 % | 3,5 % | 0,6 % | 1,1 % | 0,6 % | 1,5 % | 1,0 % |
| | Dépersonnalisation | 2,6 % | 0,4 % | 1,7 % | 2,2 % | 0,7 % | 0,9 % | 0,7 % | 0,0 % | 0,9 % | 0,2 % |
| | Amnésie | 2,2 % | 1,1 % | 0,6 % | 0,0 % | 0,5 % | 0,3 % | 0,4 % | 0,6 % | 1,3 % | 1,0 % |
| | Hyperkinésie | 2,2 % | 1,5 % | 0,9 % | 0,9 % | 1,2 % | 0,0 % | 0,8 % | 0,0 % | 1,3 % | 0,2 % |
| | Agitation | 1,7 % | 2,3 % | 4,7 % | 3,7 % | 2,6 % | 0,9 % | 1,8 % | 1,1 % | 1,9 % | 3,2 % |

Tableau 2 Effets indésirables survenus pendant le traitement dans les essais contrôlés menés chez des patients atteints du trouble obsessionnel-compulsif, du trouble panique, de la phobie sociale, de l'anxiété généralisée et de l'état de stress post-traumatique¹

| | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|---|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
| Appareil respiratoire | Pharyngite | 3,7 % | 4,9 % | 3,2 % | 3,1 % | 3,8 % | 2,1 % | 2,3 % | 2,1 % | 2,4 % | 2,2 % |
| | Rhinite | 1,5 % | 3,4 % | 2,6 % | 0,3 % | 1,2 % | 3,2 % | 1,5 % | 1,1 % | 1,0 % | 2,0 % |
| | Sinusite | 1,5 % | 4,9 % | 5,8 % | 4,6 % | 2,1 % | 2,4 % | 3,5 % | 3,4 % | 3,8 % | 4,4 % |
| | Bâillements | 1,7 % | 0,4 % | 1,9 % | 0,0 % | 4,9 % | 0,3 % | 4,2 % | 0,2 % | 2,1 % | 0,2 % |
| | Toux accrue | 1,1 % | 1,9 % | 2,3 % | 1,5 % | 0,7 % | 0,9 % | 0,8 % | 0,8 % | 1,2 % | 0,6 % |
| | Troubles respiratoires ¹ | - | - | - | - | - | - | - | 6,8 % | 5,1 % | 3,3 % |
| Appareil | Vue anormale | 3,7 % | 2,3 % | 3,0 % | 2,8 % | 4,0 % | 0,3 % | 2,2 % | 0,6 % | 0,3 % | 0,0 % |
| | Dysgueusie | 2,0 % | 0,0 % | 1,1 % | 0,6 % | 0,7 % | 0,6 % | 0,7 % | 0,8 % | 0,7 % | 0,8 % |
| Appareil génito-urinaire | Éjaculation anormale ² | 23,3 % | 1,3 % | 20,5 % | 0,9 % | 27,6 % | 1,1 % | 24,7 % | 2,0 % | 12,6 % | 1,6 % |
| | Dysménorrhée ² | 1,4 % | 1,9 % | 2,0 % | 2,3 % | 4,6 % | 4,4 % | 1,3 % | 1,2 % | 1,6 % | 1,3 % |
| | Impuissance ² | 8,2 % | 1,3 % | 5,4 % | 0,0 % | 5,3 % | 1,1 % | 4,2 % | 3,0 % | 9,2 % | 0,5 % |
| | Troubles génitaux féminins ^{2,3} | 3,3 % | 0,0 % | 8,9 % | 0,5 % | 8,6 % | 0,6 % | 4,4 % | 0,6 % | 4,8 % | 0,6 % |
| | Pollakiurie | 3,3 % | 1,1 % | 2,1 % | 0,3 % | 1,6 % | 1,8 % | 1,0 % | 0,6 % | 1,0 % | 0,2 % |
| | Troubles | 3,3 % | 0,4 % | 0,4 % | 0,3 % | 1,9 % | 0,0 % | 1,0 % | 0,0 % | 0,6 % | 0,0 % |
| | Infection des voies urinaires | 1,5 % | 1,1 % | 2,1 % | 1,2 % | 0,2 % | 1,2 % | 1,2 % | 1,1 % | 0,6 % | 0,8 % |
| | | | | | | | | | | | |

1. Comprend les effets indésirables signalés par au moins 2 % des patients traités par la paroxétine pour le TOC, le trouble panique, la phobie sociale, l'anxiété généralisée ou l'état de stress post-traumatique, sauf les effets suivants qui sont survenus aussi ou plus souvent avec le placebo qu'avec la paroxétine : [TOC] dépression, paresthésies et troubles respiratoires; [Trouble panique] syndrome grippal, dépression, paresthésies et troubles respiratoires; [Phobie sociale] dépression et troubles respiratoires; [Anxiété généralisée] sans objet; [État de stress post-traumatique] dépression, troubles respiratoires.

2. Fréquence corrigée pour tenir compte du sexe TOC :

TRouble PANIQUE :

PHOBIE SOCIALE :

ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE :

ÉTAT DE STRESS

POST-TRAUMATIQUE :

Placebo : hommes, $n = 158$; femmes, $n = 107$
 paroxétine : hommes, $n = 330$; femmes, $n = 212$
 Placebo : hommes, $n = 111$; femmes, $n = 213$
 paroxétine : hommes, $n = 166$; femmes, $n = 303$
 Placebo : hommes, $n = 180$; femmes, $n = 159$
 paroxétine : hommes, $n = 228$; femmes, $n = 197$
 Placebo : hommes, $n = 197$; femmes, $n = 332$
 paroxétine : hommes, $n = 283$; femmes, $n = 452$

Placebo : hommes, $n = 190$; femmes, $n = 314$
 paroxétine : hommes, $n = 238$; femmes, $n = 438$

3. Comprend l'anorgasmie et la difficulté à atteindre l'orgasme.

Dysfonction sexuelle associée aux ISRS chez les hommes et les femmes

Il arrive souvent qu'un trouble psychiatrique entraîne des changements sur le plan de la libido, de la satisfaction sexuelle et de la qualité des rapports sexuels, mais ces dysfonctions peuvent aussi résulter d'un traitement pharmacologique. Certaines données semblent indiquer que les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) en particulier causeraient des dérèglements sexuels de ce genre.

Il est toutefois difficile d'obtenir des statistiques fiables sur la fréquence et la gravité des effets indésirables liés à la libido, à la satisfaction sexuelle et à la qualité des rapports sexuels, en partie parce que les patients et les médecins peuvent être réticents à en discuter. Par conséquent, les données estimatives sur la fréquence des troubles d'ordre sexuel qui sont fournies dans la documentation sur le produit sont probablement inférieures à la fréquence réelle.

Le tableau 3 ci-dessous présente la plage des fréquences des effets indésirables d'ordre sexuel signalées chez les hommes et les femmes ayant participé à des essais cliniques contrôlés par placebo et regroupant plus de 3 200 patients atteints du trouble dépressif majeur, du trouble obsessionnel-compulsif, du trouble panique, de la phobie sociale, de l'anxiété généralisée ou de l'état de stress post-traumatique.

Tableau 3 Fréquence des effets indésirables d'ordre sexuel dans les essais cliniques contrôlés

| | paroxétine | Placebo |
|----------------------|-------------------|----------------|
| n (hommes) | 1446 | 1042 |
| Baisse de la libido | 6-15 % | 0-5 % |
| Trouble éjaculatoire | 13-28 % | 0-2 % |
| Impuissance | 2-9 % | 0-3 % |
| n (femmes) | 1822 | 1340 |
| Baisse de la libido | 0-9 % | 0-2 % |
| Trouble orgasmique | 2-9 % | 0-1 % |

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur la dysfonction sexuelle lors du traitement par la paroxétine.

Plusieurs cas de priapisme ont été associés au traitement par la paroxétine. Dans les cas dont l'issue est connue, les patients se sont rétablis sans séquelles.

Bien qu'il soit difficile de connaître le risque exact de dysfonction sexuelle associé à l'emploi des ISRS, les médecins doivent systématiquement interroger le patient pour vérifier si de tels effets indésirables sont présents.

Changements dans les épreuves de laboratoire – Cholestérol

Des études portant sur la paroxétine font état d'augmentations des taux de cholestérol pertinentes sur les plans cliniques et statistique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme).

Parmi les participants à des études cliniques contrôlées par placebo chez lesquels on avait obtenu des mesures avant et pendant le traitement, on a constaté une augmentation moyenne des taux sériques de cholestérol total d'environ 1,5 mg/dL chez les patients traités par la paroxétine ($n = 653$) comparativement à une diminution moyenne de quelque 5,0 mg/dL chez les patients ayant reçu le placebo ($n = 379$). Des hausses par rapport aux valeurs initiales de 45 mg/dL ou plus ont été

enregistrées chez 6,6 % des patients sous paroxétine comparativement à 2,6 % des patients sous placebo.

Pédiatrie

Dans des essais cliniques contrôlés par placebo menés chez des enfants et des adolescents de 7 à 18 ans atteints de dépression, de TOC et de phobie sociale (regroupant 633 patients traités par la paroxétine et 542 par le placebo), les effets indésirables suivants ont été signalés chez au moins 2 % des enfants et adolescents traités par la paroxétine et sont survenus à une fréquence au moins deux fois plus élevée que celle notée chez les jeunes patients recevant un placebo : labilité émotionnelle (y compris automutilation, pensées suicidaires, tentative de suicide, pleurs et fluctuations de l'humeur), hostilité (surtout agression, comportement d'opposition et colère), diminution de l'appétit, tremblements, transpiration, hyperkinésie et agitation.

Dans des études cliniques réalisées chez des enfants et des adolescents souffrant de dépression, de TOC et de phobie sociale qui comportaient une phase de réduction progressive de la dose (307 patients âgés de 7 à 18 ans ont été traités par la paroxétine et 291 par un placebo), les effets signalés lors de l'arrêt du traitement qui sont survenus chez au moins 2 % des patients ayant reçu de la paroxétine et à une fréquence au moins deux fois plus élevée que celle notée dans le groupe placebo ont été : labilité émotionnelle (y compris idées suicidaires, tentative de suicide, modifications de l'humeur et pleurs faciles), nervosité, étourdissements, nausées et douleur abdominale (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt du traitement à MYLAN-PAROXETINE).

Autres effets indésirables observés pendant le développement clinique de la paroxétine

Dans les énumérations qui suivent, on a eu recours à une terminologie basée sur le dictionnaire COSTART ou sur une modification de ce dictionnaire pour classer les effets indésirables signalés. Les fréquences indiquées représentent donc la proportion des 4 126, des 542, des 469, des 522, des 735 et des 676 sujets qui ont été traités par la paroxétine lors d'essais cliniques portant sur la dépression, le TOC, le trouble panique, la phobie sociale, l'anxiété généralisée et l'état de stress post-traumatique respectivement et qui ont connu un effet du type précisé au moins une fois pendant qu'ils prenaient ce médicament. Les effets sont, de plus, classés par appareil ou système et énumérés par ordre décroissant de fréquence selon les définitions suivantes : les effets indésirables fréquents sont survenus à une ou plusieurs reprises chez au moins 1 sujet sur 100; les effets indésirables peu fréquents sont survenus chez moins de 1 sujet sur 100 mais chez au moins un sujet sur 1000; les effets indésirables rares sont survenus chez moins de 1 sujet sur 1000.

Ont été inclus tous les effets indésirables, sauf ceux qui figurent déjà dans les tableaux 1 et 2, ceux dont la généralité des termes était telle qu'ils n'auraient donné aucun élément utile d'information et ceux dont la cause médicamenteuse était peu probable. Fait important à souligner, même si les effets indésirables se sont manifestés pendant le traitement par la paroxétine, ils n'étaient pas nécessairement causés par ce médicament.

Organisme en général

Effets fréquents : malaise, douleurs. **Effets peu fréquents** : réaction allergique, frissons, œdème facial, infection, candidose, douleur à la nuque, surdosage. **Effets rares** : valeurs de laboratoire anormales, abcès, syndrome adrénérgique, cellulite, frissons et fièvre, kyste, hernie, surdosage intentionnel, raideur de la nuque, douleur pelvienne, péritonite, douleur rétrosternale, septicémie, ulcère.

Troubles du système immunitaire – Effets très rares : réactions allergiques sévères (y compris réactions anaphylactoïdes et oedème de Quincke).

Appareil cardiovasculaire

Effets fréquents : hypertension artérielle, syncope, tachycardie. **Effets peu fréquents** : bradycardie, troubles de conduction, anomalies électrocardiographiques, hypotension artérielle, migraine, extrasystoles ventriculaires. **Effets rares** : angine de poitrine, arythmie, arythmie auriculaire, fibrillation auriculaire, bloc de branche, trouble cardiaque, ischémie cérébrale, accident vasculaire cérébral, trouble vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque congestive, extrasystoles, débit cardiaque faible, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, pâleur, phlébite, embolie pulmonaire, extrasystoles supraventriculaires, thrombose, varices, trouble vasculaire, céphalée vasculaire.

Peau et annexes cutanées

Effets fréquents : prurit. **Effets peu fréquents** : acné, alopecie, peau sèche, ecchymose, eczéma, furonculose, herpès, urticaire. **Effets rares** : œdème de Quincke, dermatite de contact, érythème noueux, dermatite exfoliatrice, zona, éruption maculo-papuleuse, photosensibilité, changement de couleur de la peau, ulcère cutané, hypertrophie cutanée, réduction de la transpiration. **Effets très rares** : réactions cutanées graves (notamment érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell).

Appareil endocrinien

Effets rares : diabète sucré, réduction de la fertilité chez la femme, goitre, hyperthyroïdie, hypothyroïdie, thyroïdite.

Appareil digestif

Effets fréquents : nausées et vomissements. **Effets peu fréquents** : bruxisme, troubles buccaux, dysphagie, éructation, gastro-entérite, grippe gastro-intestinale, glossite, hypersalivation, anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques, ulcération buccale, vomissements et diarrhée, hémorragie rectale. **Effets rares** : stomatite aphteuse, diarrhée sanglante, boulimie, cardiospasmus, colite, duodénite, œsophagite, fécalome, incontinence fécale, gastrite, gingivite, hématomèse, hépatite, iléite, iléus, jaunisse, méléna, ulcère gastro-duodénal, hypertrophie des glandes salivaires, sialadénite, ulcère de l'estomac, stomatite, œdème de la langue, caries dentaires.

Sang et lymphhe

Effets peu fréquents : anémie, leucopénie, lymphadénopathie, anomalies du nombre de globules blancs, purpura. **Effets rares** : saignement anormal, particulièrement de la peau et des muqueuses, augmentation du temps de saignement, éosinophilie, anémie ferriprive, leucocytose, lymphœdème, lymphocytose, anémie microcytaire, monocytose, anémie normocytaire, thrombocytopenie.

Métabolisme et nutrition

Effets fréquents : prise de poids, perte de poids, élévation des taux de cholestérol. **Effets peu fréquents** : œdème, hyperglycémie, œdème périphérique, soif. **Effets rares** : phosphatases alcalines accrues, bilirubinémie, cachexie, déshydratation, goutte, hypocalcémie, hypoglycémie, hyponatrémie (surtout chez les patients âgés) résultant parfois du syndrome d'antidiurèse inappropriée, hypokaliémie augmentation de l'azote non protéique, obésité, SGOT accru, SGPT accru.

Appareil locomoteur

Effets peu fréquents : arthralgie, arthrite, fracture traumatique. **Effets rares** : arthrose, troubles osseux, affection des cartilages, bursite, myosite, ostéoporose, tétanie.

Système nerveux

Effets fréquents : stimulation du SNC, difficultés de concentration, dépression, labilité émotionnelle, vertige. **Effets peu fréquents** : akinésie, abus d'alcool, amnésie, ataxie, convulsion, dépersonnalisation, hallucinations, hyperkinésie, hypertonie, mauvaise coordination, manque d'émotions, réaction maniaque, réaction paranoïde, anomalies de la pensée, hypoesthésie. **Effets rares** : anomalies électroencéphalographiques, démarche anormale, réaction antisociale, œdème cérébral, choréo-athétosiques, paresthésie péri-buccale, confusion, délire, idées délirantes, diplopie, pharmacodépendance, dysarthrie, dyskinésie, dystonie, euphorie, fasciculations, crise de grand mal, hostilité, hyperalgie, hypokinésie, hystérie, augmentation de la libido, réaction maniaco-dépressive, méningite, mouvements myélite, névralgie, neuropathie, nystagmus, psychose, dépression psychotique, réflexes amplifiés, stupeur, torticolis, syndrome de sevrage.

Appareil respiratoire

Effets fréquents : aggravation de la toux, rhinite. **Effets peu fréquents** : asthme, bronchite, dyspnée, épistaxis, hyperventilation, pneumonie, grippe respiratoire, sinusite. **Effets rares** : hoquet, fibrose pulmonaire, expectoration accrue, stridor, trouble trachéal, altération de la voix.

Appareil sensoriel

Effets peu fréquents : troubles de l'accommodation, conjonctivite, douleur à l'oreille, douleur oculaire, mydriase, otite moyenne, acouphènes. **Effets rares** : amblyopie, cataracte précisée, œdème conjonctival, lésion cornéenne, ulcère cornéen, exophtalmie, hémorragie oculaire, glaucome

aigu, hyperacousie, otite externe, photophobie, hémorragie rétinienne, agueusie, anisocorie, surdité, kératoconjonctivite.

Appareil génito-urinaire

Effets peu fréquents : avortement*, aménorrhée*, douleurs mammaires*, cystite, dysménorrhée*, dysurie, ménorragie*, nycturie, polyurie, incontinence urinaire, rétention urinaire, infection des voies urinaires, miction impérieuse, vaginite*. **Effets rares** : atrophie mammaire*, trouble cervical*, affection endométriale*, lactation féminine*, hématurie, calculs rénaux, fonction rénale anormale, douleur rénale, mastite*, néphrite, oligurie, salpingite*, arrestation de la spermatogenèse*, urétrite, cylindres urinaires, anomalies urinaires, néoplasme utérin*, candidose vaginale*.

*Fréquence corrigée en tenant compte du sexe.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

D'autres effets indésirables, non mentionnés plus haut, ont été signalés depuis la mise en marché chez des patients prenant de la paroxétine, notamment : pancréatite aiguë, manifestations hépatiques telles qu'une élévation des taux d'enzymes hépatiques et l'hépatite, parfois associées à un ictère ou à une insuffisance hépatique (aboutissant au décès dans de très rares cas), syndrome de Guillain-Barré, priapisme, thrombopénie, hypertension accrue, syndrome d'antidiurèse inappropriée, symptômes évoquant une hyperprolactinémie et une galactorrhée, troubles menstruels (y compris ménorragie, métrorragie et aménorrhée), vision trouble, symptômes extrapyramidaux, y compris akathisie (caractérisée par une agitation physique et psychomotrice intrinsèque, comme l'impossibilité de s'asseoir ou de rester debout sans bouger, habituellement associée à une détresse subjective), bradykinésie, phénomène de la roue dentée, dystonie, hypertonie, crise oculogyre associée à l'administration concomitante du pimozide, tremblement et trismus, rêves anormaux (y compris cauchemars), syndrome des jambes sans repos (SJSR), vomissements, manifestations évoquant le syndrome malin des neuroleptiques et syndrome sérotoninergique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques), hypertension artérielle pulmonaire persistante (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes enceintes et nouveau-nés, Risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante et exposition à des ISRS). On a signalé un cas d'élévation des concentrations de phénytoïne après 4 semaines d'administration concomitante de paroxétine et de phénytoïne. La fiche d'observations d'un autre patient indiquait une hypotension grave survenue quand on a ajouté de la paroxétine à un traitement prolongé par le métoprolol. Le rapport de causalité entre la paroxétine et l'apparition de ces effets indésirables n'a pas été établi.

On fait état de déclarations spontanées d'effets indésirables par suite de l'arrêt du traitement par la paroxétine et d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (surtout lorsqu'ils sont arrêtés brusquement) (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Arrêt du traitement à MYLAN-PAROXETINE et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés à l'arrêt du traitement).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

- **Inhibiteurs de la monoamine oxydase : Voir CONTRE-INDICATIONS.**
- **Thioridazine : Voir CONTRE-INDICATIONS.**
- **Pimozide : Voir CONTRE-INDICATIONS.**

Aperçu

À l'exemple d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, la paroxétine inhibe l'isoenzyme hépatique spécifique du cytochrome P450 (2D6) responsable du métabolisme de la débrisoquine et de la spartéine. Environ 5 à 10 % des personnes de race blanche sont de faibles métaboliseurs de la débrisoquine et de la spartéine. À l'état d'équilibre, la $C_{\min}(\text{éq})$ médiane de la paroxétine (20 mg par jour) était presque trois fois plus élevée chez les faibles métaboliseurs ($n = 8$) que chez les forts métaboliseurs ($n = 9$). Quoique la signification clinique de cet effet ne soit pas établie, l'inhibition de l'isoenzyme CYP2D6 pourrait donner lieu à une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments administrés concurremment et métabolisés par cette isoenzyme. On doit envisager de réduire la dose du médicament métabolisé par l'isoenzyme CYP2D6 ou de la paroxétine ou de surveiller les concentrations plasmatiques du médicament, voire les deux, surtout lorsque la paroxétine est administrée conjointement avec des agents ayant un index thérapeutique étroit.

L'administration concomitante de paroxétine a été associée à des concentrations élevées de procyclidine, un anticholinergique, de certains neuroleptiques/antipsychotiques (p. ex., perphénazine, rispéridone), d'antidépresseurs tricycliques (p. ex., désipramine), d'atomoxétine, d'antiarythmiques de classe 1c (p. ex., propafénone) et de théophylline.

L'utilisation conjointe de phénobarbital ou de phénytoïne et de paroxétine a été associée à des taux réduits de paroxétine. L'emploi de la cimétidine a élevé les concentrations de paroxétine.

L'emploi concomitant de paroxétine et d'alcool n'a pas été étudié.

Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs de la monoamine oxydase : L'utilisation conjointe de paroxétine et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase [y compris le linézolide, un antibiotique qui est un inhibiteur réversible non sélectif de la MAO, et le chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène)] est contre-indiquée en raison du risque de réactions graves dont les manifestations ressemblent à celles du syndrome sérotoninergique ou au syndrome malin des neuroleptiques (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).

Thioridazine : L'administration concomitante de la paroxétine et de la thioridazine est contre-indiquée en raison d'un risque d'élévation des concentrations plasmatiques de thioridazine. Le traitement par la thioridazine seule entraîne une prolongation de l'intervalle QTc, ce qui se traduit par des arythmies ventriculaires graves, comme des arythmies de type torsades de pointes, et la mort subite (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Pimozide : Dans une étude ouverte réalisée chez des volontaires en santé, l'administration concomitante d'une dose unique de 2 mg de pimozide et de paroxétine à l'état d'équilibre (dose ajustée à 60 mg par jour) a été associée à des augmentations moyennes de l'ASC et de la C_{max} du pimozide de 151 % et de 62 % respectivement, comparativement à l'emploi du pimozide en monothérapie. Ces hausses s'expliquent probablement par les propriétés inhibitrices connues de la paroxétine au regard de l'isoenzyme CYP2D6. Compte tenu de l'index thérapeutique étroit du pimozide et de sa capacité connue de prolonger l'intervalle QT et de produire des arythmies cardiaques sévères, y compris des torsades de pointes, l'utilisation concomitante de pimozide et de paroxétine est contre-indiquée (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Bloqueurs neuromusculaires : Des études *in vitro*, de même qu'un petit nombre de rapports cliniques, donnent à penser que certains antidépresseurs, dont la paroxétine, pourraient réduire l'activité plasmatique de la cholinestérase, ce qui se traduirait par une prolongation de l'effet de blocage neuromusculaire de la succinylcholine.

Médicaments métabolisés par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6) : Lors de deux études, l'administration quotidienne de paroxétine (20 mg par jour) à l'état d'équilibre a augmenté les paramètres pharmacocinétiques moyens suivants à la suite de l'administration d'une dose unique (100 mg) de désipramine chez les forts métaboliseurs : C_{max} (2 fois), ASC (6 fois) et T_{1/2} (de 3 à 5 fois). Le traitement concomitant par la paroxétine à l'état d'équilibre n'a pas nui davantage à l'élimination de la désipramine chez les faibles métaboliseurs. On ne dispose pas d'assez d'information pour formuler des recommandations sur la nécessité d'adapter la posologie des antidépresseurs tricycliques ou de la paroxétine, si ces médicaments sont administrés en association. Dans de tels cas, il faudra peut-être surveiller les concentrations plasmatiques des antidépresseurs tricycliques.

L'administration concomitante de paroxétine et d'autres médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP2D6 n'a pas fait l'objet d'études en bonne et due forme, mais il se pourrait qu'elle nécessite des doses de paroxétine ou de l'autre médicament moins élevées que celles prescrites habituellement. Les médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP2D6 comprennent certains antidépresseurs tricycliques (p. ex. la nortriptyline, l'amitriptyline, l'imipramine et la désipramine), des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (p. ex. la fluoxétine), des neuroleptiques phénothiaziniques (p. ex. la perphénazine), la rispéridone, l'atomoxétine, des antiarythmiques de classe 1c (p. ex. la propafénone et le flécaïnide) et le métoprolol. En raison du risque d'arythmies ventriculaires graves et de mort subite possiblement liées à des concentrations plasmatiques élevées de thioridazine, la paroxétine ne doit pas être administrée concurrentement avec la thioridazine (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Fosamprénavir/ritonavir : L'administration concomitante du fosamprénavir/ritonavir et de la paroxétine a réduit significativement les concentrations plasmatiques de la paroxétine (d'environ 60 % dans une étude). Tout ajustement posologique doit être guidé par l'effet clinique (tolérabilité et efficacité).

Tamoxifène : Le tamoxifène a un métabolite actif important, l'endoxifène, qui est produit par l'isoenzyme CYP2D6 et contribue significativement à l'efficacité du tamoxifène. Or, l'inhibition irréversible de l'isoenzyme CYP2D6 par la paroxétine entraîne des concentrations plasmatiques réduites d'endoxifène - (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque d'efficacité réduite du tamoxifène administré en association avec un ISRS, y compris la paroxétine).

Médicaments métabolisés par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) : Dans une étude d'interactions *in vivo* où on a administré de façon concomitante et à l'état d'équilibre de la paroxétine et de la terfénadine, un substrat de l'isoenzyme CYP3A4, la paroxétine n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la terfénadine. En outre, des études *in vitro* ont montré que le kétoconazole, un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4, exerce un effet inhibiteur au moins 100 fois plus puissant que celui de la paroxétine sur le métabolisme de plusieurs substrats de cette enzyme, y compris la terfénadine, l'astémizole, le cisapride, le triazolam et la cyclosporine. En supposant que le rapport entre la K_i *in vitro* de la paroxétine et son absence d'effet sur la clairance *in vivo* de la terfénadine permet de prédire son effet sur d'autres substrats de l'isoenzyme CYP3A4, on ne s'attend pas à ce que l'effet inhibiteur de la paroxétine sur l'activité de l'isoenzyme CYP3A4 soit significatif sur le plan clinique.

Inhibition ou induction des enzymes microsomiques : L'induction ou l'inhibition des enzymes qui métabolisent les médicaments peut modifier le métabolisme et la pharmacocinétique de la paroxétine.

Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques : La paroxétine est fortement liée aux protéines plasmatiques. Par conséquent, l'administration de MYLAN-PAROXÉTINE à un patient qui prend un autre médicament fortement lié aux protéines peut faire augmenter la fraction libre de l'autre médicament, ce qui pourrait causer des manifestations indésirables. De même, des effets indésirables pourraient résulter du déplacement de la paroxétine par d'autres médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques.

Alcool : L'emploi concomitant de paroxétine et d'alcool n'a pas été étudié et n'est pas recommandé. On doit conseiller aux patients d'éviter l'alcool lorsqu'ils prennent MYLAN-PAROXÉTINE.

Anticholinergiques : Il a été signalé que la paroxétine augmente considérablement la biodisponibilité générale de la procyclidine. Les concentrations plasmatiques de procyclidine (5 mg par jour) à l'état d'équilibre ont augmenté d'environ 40 % avec l'administration concomitante de 30 mg de paroxétine jusqu'à l'état d'équilibre. Si on observe des effets anticholinergiques, on doit réduire la dose de procyclidine.

Antirétroviraux : L'administration concomitante du fosamprénavir/ritonavir et de la paroxétine a réduit significativement les concentrations plasmatiques de la paroxétine (d'environ 60 % dans une étude). Tout ajustement posologique doit être guidé par l'effet clinique (tolérabilité et efficacité).

Phénobarbital : L'administration continue de 100 mg de phénobarbital 4 f.p.j. pendant 14 jours a diminué l'exposition générale procurée par une seule dose de 30 mg de paroxétine chez certains sujets. En moyenne, l'ASC et la $T_{1/2}$ de paroxétine ont diminué de 25 % et de 38 %, respectivement, par rapport à la paroxétine administrée seule. On n'a pas étudié l'effet de la paroxétine sur la pharmacocinétique du phénobarbital. Aucune modification de la posologie initiale de la paroxétine n'est jugée nécessaire lorsque ce médicament est administré en association avec du phénobarbital; il convient de se fonder sur l'effet clinique pour décider si une modification ultérieure s'impose.

Anticonvulsivants : Chez un nombre limité de sujets épileptiques prenant des anticonvulsivants à long terme (carbamazépine à raison de 600-900 mg/jour, $n = 6$; phénytoïne à raison de 250-400 mg/jour, $n = 6$; valproate sodique à raison de 300-2 500 mg/jour, $n = 8$), l'administration concomitante de paroxétine (30 mg/jour pendant 10 jours) n'a eu aucun effet significatif sur les concentrations plasmatiques de ces anticonvulsivants. Chez des volontaires sains, l'administration simultanée de paroxétine et de phénytoïne s'est traduite par une diminution des concentrations plasmatiques de paroxétine et par une fréquence accrue de manifestations indésirables. Cependant, aucune adaptation de la posologie initiale de la paroxétine n'est jugée nécessaire quand le médicament doit être administré avec un inducteur enzymatique connu (p. ex., carbamazépine, phénytoïne, valproate sodique). Toute adaptation posologique ultérieure sera faite en fonction de l'effet clinique. L'administration concomitante de paroxétine et d'anticonvulsivants peut augmenter la fréquence des effets indésirables.

Médicaments antipsychotiques/syndrome malin des neuroleptiques : Comme c'est le cas avec d'autres ISRS, on doit faire preuve de prudence si on prescrit de la paroxétine à des patients prenant déjà des antipsychotiques/neuroleptiques, car cette association a parfois donné lieu à des symptômes évoquant le syndrome malin des neuroleptiques (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).

Médicaments sérotoninergiques : À la lumière du mécanisme d'action de la paroxétine et du risque de syndrome sérotoninergique, la prudence est de mise lorsque la paroxétine est administrée concurremment avec d'autres médicaments ou agents pouvant affecter les systèmes de neurotransmetteurs sérotoninergiques, tels que le tryptophane, les triptans, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, le lithium, le fentanyl et ses analogues, le dextrométhorphan, le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine ou le millepertuis (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques). L'emploi concomitant de paroxétine et d'inhibiteurs de la MAO (y compris le linézolide, un antibiotique qui est un inhibiteur réversible non sélectif de la MAO) est contre-indiqué (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Médicaments ayant un effet sur la fonction plaquettaire (p. ex., AINS, AAS et autres anticoagulants) : La libération de la sérotonine par les plaquettes joue un rôle important dans

l'hémostase. Des études épidémiologiques (études cas-témoin et études des cohortes) ont révélé une corrélation entre l'emploi de psychotropes qui entravent le recaptage de la sérotonine et l'apparition de saignements touchant les voies gastro-intestinales hautes. Ces études ont également montré que l'emploi concomitant d'un AINS, d'AAS ou d'autres anticoagulants peut potentialiser le risque de saignement.

On a fait état d'effets anticoagulants modifiés, y compris une tendance accrue aux saignements, lorsque des ISRS et la warfarine sont administrés concurremment. Il convient de surveiller attentivement les patients qui prennent de la warfarine lorsqu'on amorce ou qu'on arrête le traitement par la paroxétine (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Saignement anormal).

Lithium : Dans une étude réalisée chez des sujets déprimés stabilisés par le lithium, on n'a observé aucune interaction pharmacocinétique entre la paroxétine et le lithium. Cependant, en raison du risque de syndrome sérotoninergique, on recommande la prudence lorsque la paroxétine est administrée en même temps que le lithium.

Triptans : On a signalé postcommercialisation de rares cas de patients ayant manifesté une faiblesse, une hyperréflexie et une incoordination suivant la prise d'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) et du sumatriptan, un agoniste des récepteurs 5-HT₁. Si l'administration concomitante d'un triptan et d'un ISRS (tel que la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine ou la sertraline) est justifiée sur le plan clinique, il est conseillé de surveiller le patient adéquatement. On doit aussi envisager la possibilité de telles interactions si on prescrit d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ en association avec un ISRS (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).

Tryptophane : Le tryptophane peut être métabolisé en sérotonine. À l'instar d'autres inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, la paroxétine administrée en association avec du tryptophane peut entraîner des effets indésirables, principalement des céphalées, des nausées, de la transpiration et des étourdissements, ainsi que le syndrome sérotoninergique. Par conséquent, on ne recommande pas l'administration concomitante de paroxétine et du tryptophane (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).

Médicaments agissant sur le SNC : Selon les essais menés chez un petit nombre de sujets sains, la paroxétine n'accroît ni la sédation ni la somnolence associées à l'halopéridol, à l'amobarbital ou à l'oxazépam, quand il est administré en association. Les effets de l'administration concomitante de paroxétine et de neuroleptiques n'ayant pas encore été étudiés, l'association de paroxétine et de ces médicaments commande la prudence.

Diazépam : Une étude sur des doses multiples portant sur l'interaction entre la paroxétine et le diazépam n'a révélé aucune modification de la pharmacocinétique de la paroxétine justifiant une modification de la dose de paroxétine chez les patients prenant les deux médicaments en même temps. On n'a pas évalué les effets de la paroxétine sur la pharmacocinétique du diazépam.

Médicaments cardiovasculaires : Le traitement à l'aide de doses multiples de paroxétine (30 mg par jour) a eu peu ou pas d'effet sur la pharmacocinétique de la digoxine (0,25 mg par jour) ou du propranolol (80 mg 2 fois par jour) à l'état d'équilibre.

Théophylline : On a fait état de cas d'élévation des concentrations de théophylline associée au traitement par la paroxétine. Bien que cette interaction n'ait pas fait l'objet d'étude en bonne et due forme, on recommande de surveiller les taux de théophylline lors de l'administration concurrente de ces deux médicaments.

Cimétidine : L'administration concomitante de cimétidine (300 mg 3 fois par jour), inhibiteur enzymatique connu, a produit une augmentation d'environ 50 % des concentrations de paroxétine (30 mg par jour) à l'état d'équilibre. Lorsque la paroxétine est administrée concurremment avec un inhibiteur enzymatique connu, il y a lieu d'envisager l'administration de plus faibles doses.

Interactions médicament-aliment

Les aliments et les antiacides ne modifient ni l'absorption ni la pharmacocinétique de la paroxétine.

Interactions médicament-herbe médicinale

Millepertuis : Des interactions pharmacodynamiques sont possibles entre le millepertuis, une plante médicinale, et la paroxétine. Ces interactions, qui surviennent aussi entre le millepertuis et d'autres ISRS, peuvent accroître les effets indésirables.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Des interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Généralités

MYLAN-PAROXETINE n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, association possible avec la survenue de modifications comportementales et émotionnelles, y compris l'automutilation).

On recommande de prescrire des doses initiales de MYLAN-PAROXETINE plus faibles chez les personnes âgées et les patients affaiblis de même que chez les patients présentant une atteinte rénale ou hépatique (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières).

On doit administrer MYLAN-PAROXETINE une fois par jour, le matin, avec ou sans aliments. Le comprimé doit être avalé entier plutôt que d'être mâché.

Ajustements posologiques : Selon les paramètres pharmacocinétiques, les taux plasmatiques de paroxétine atteignent l'état d'équilibre en 7 à 14 jours. La posologie sera donc augmentée par paliers de 10 mg à intervalles de 1 à 2 semaines ou selon le jugement du clinicien.

Traitement d'entretien : Pendant un traitement de longue durée, quelle que soit l'indication, la dose doit être maintenue au seuil d'efficacité le plus bas.

Aucun corpus de données n'indique pendant combien de temps un patient doit continuer de prendre MYLAN-PAROXETINE pour traiter ses symptômes. On convient généralement que les épisodes de dépression nécessitent une pharmacothérapie soutenue sur plusieurs mois, voire plus longtemps. On ignore si la dose d'antidépresseur nécessaire pour obtenir une rémission est identique à celle qui permet de maintenir ou de soutenir l'euthymie.

Une évaluation systématique a montré que l'efficacité du chlorhydrate de paroxétine était maintenue sur une période d'au moins 6 mois à des doses moyennes d'environ 30 mg (voir la section ESSAIS CLINIQUES, Dépression).

Arrêt du traitement : Des symptômes associés à l'arrêt du traitement à MYLAN-PAROXETINE ont été signalés dans les essais cliniques et les rapports de pharmacovigilance. Il convient de surveiller les patients qui cessent leur traitement, de façon à déceler ces symptômes ou d'autres, indépendamment de l'indication pour laquelle on a prescrit MYLAN-PAROXETINE (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt du traitement à MYLAN-PAROXETINE, et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés à l'arrêt du traitement).

On recommande de réduire la dose graduellement si possible plutôt que de cesser brusquement la prise du médicament. Si des symptômes intolérables surviennent après une baisse de la dose ou l'arrêt du traitement, on doit rajuster le retrait graduel du médicament en fonction de la réponse clinique du patient (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Adultes

Dépression

Posologie usuelle pour adultes : On doit commencer l'administration de MYLAN-PAROXETINE à raison de 20 mg par jour. Pour la plupart des patients, cette dose de 20 mg constitue aussi la dose optimale. L'effet thérapeutique peut ne se manifester que la troisième ou la quatrième semaine de traitement.

Éventail des doses : L'augmentation graduelle de la dose jusqu'à 40 mg par jour peut être envisagée chez les patients qui ne répondent pas suffisamment à la posologie de 20 mg par jour. La dose quotidienne maximale recommandée est de 50 mg.

Trouble obsessionnel-compulsif

Posologie usuelle pour adultes : On doit commencer l'administration de MYLAN-PAROXETINE à raison de 20 mg par jour. La dose recommandée de MYLAN-PAROXETINE pour le traitement du TOC est de 40 mg par jour.

Éventail des doses : L'augmentation graduelle de la dose peut être envisagée chez les patients qui ne répondent pas suffisamment à la posologie de 40 mg par jour. La dose quotidienne maximale recommandée est de 60 mg.

Trouble panique

Posologie usuelle pour adultes : On recommande de commencer l'administration de MYLAN-PAROXETINE à raison de 10 mg par jour dans le traitement du trouble panique. La dose recommandée de MYLAN-PAROXETINE pour le traitement du trouble panique est de 40 mg par jour.

Éventail des doses : L'augmentation graduelle de la dose peut être envisagée chez les patients qui ne répondent pas suffisamment à la posologie de 40 mg par jour. La dose quotidienne maximale recommandée est de 60 mg.

Phobie sociale

Posologie usuelle pour adultes : La posologie initiale recommandée est de 20 mg par jour. Aucun lien entre la dose et le résultat thérapeutique n'a été clairement démontré à des doses supérieures à la plage de 20 à 60 mg par jour.

Éventail des doses : L'augmentation graduelle de la dose quotidienne, par paliers de 10 mg, peut être envisagée chez les patients qui ne répondent pas suffisamment à la posologie de 20 mg par jour. La dose quotidienne maximale est de 50 mg.

Anxiété généralisée

Posologie usuelle pour adultes : La posologie initiale recommandée est de 20 mg par jour.

Éventail des doses : L'augmentation graduelle de la dose quotidienne, par paliers de 10 mg, peut être envisagée chez les patients qui ne répondent pas suffisamment à la posologie de 20 mg par jour. La dose quotidienne maximale est de 50 mg.

État de stress post-traumatique

Posologie usuelle pour adultes : La posologie initiale recommandée est de 20 mg par jour.

Éventail des doses : L'augmentation graduelle de la dose quotidienne, par paliers de 10 mg, peut être envisagée chez les patients qui ne répondent pas suffisamment à la posologie de 20 mg par jour. La dose quotidienne maximale est de 50 mg.

Populations particulières

Traitement des femmes enceintes : Des études épidémiologiques sur l'issue de la grossesse de femmes ayant pris des antidépresseurs durant le premier trimestre font état d'un risque accru de malformations congénitales, particulièrement de nature cardiovasculaire (p. ex., communications interventriculaires et communications interauriculaires), associées à l'emploi de la paroxétine. Si une patiente devient enceinte pendant qu'elle prend de la paroxétine, elle doit être informée du risque actuellement estimé que court l'enfant à naître (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières) et on doit envisager de recourir à d'autres options thérapeutiques. Le médecin doit poursuivre le traitement par la paroxétine chez une patiente donnée seulement si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques éventuels. Chez les femmes qui veulent devenir enceinte ou qui en sont au premier trimestre de leur grossesse, on doit envisager d'amorcer un traitement par la paroxétine seulement après avoir examiné les autres options thérapeutiques (pour plus de détails, voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Des rapports de pharmacovigilance font état de complications commandant une prolongation de l'hospitalisation, une respiration assistée et le gavage, chez certains nouveau-nés exposés à la paroxétine, à des ISRS ou à d'autres antidépresseurs récents à la fin du troisième trimestre (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières). Le médecin qui traite une femme enceinte à l'aide de la paroxétine durant le troisième trimestre doit soupeser soigneusement les risques possibles et les avantages éventuels du traitement. Il peut envisager de réduire progressivement la dose de paroxétine durant le troisième trimestre de la grossesse.

Gériatrie (> 65 ans) : L'administration de paroxétine aux personnes âgées est associée à une élévation des concentrations plasmatiques et à une prolongation de la demi-vie d'élimination comparativement aux adultes plus jeunes (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). La posologie de départ de la paroxétine recommandée est de 10 mg par jour chez les personnes âgées et/ou affaiblies. On pourra augmenter la posologie dans les cas où cela est indiqué. La posologie maximale est de 40 mg par jour.

Pédiatrie : MYLAN-PAROXETINE n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans (voir la section INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible avec la survenue de modifications comportementales et émotionnelles, y compris l'automutilation).

Atteinte rénale ou hépatique : MYLAN-PAROXETINE doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une atteinte rénale ou hépatique. La posologie de départ recommandée est de 10 mg par jour chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique ou rénal significatif sur le plan clinique. La posologie maximale est de 40 mg par jour (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

SURDOSAGE

À notre connaissance, le cas de surdosage de paroxétine le plus important dont s'est remis un patient est survenu à une dose de 2 000 mg. La dose la plus faible de paroxétine employée seule ayant donné lieu à une issue fatale est d'environ 400 mg.

Symptômes de surdosage

Les effets indésirables le plus couramment signalés après un surdosage de paroxétine seulement comprennent les suivants : somnolence, nausées, tremblements, étourdissements, vomissements, diarrhée, agitation, agression, anxiété, état de confusion, céphalées, fatigue, insomnie, tachycardie, hyperhidrose, mydriase, convulsions, paresthésies, syndrome sérotoninergique, fièvre, changements de la tension artérielle, contractions musculaires involontaires et perte de conscience. Il convient de noter que, dans certains cas, les patients pourraient avoir consommé de l'alcool en plus de prendre une surdose de paroxétine. *Certains de ces symptômes peuvent également être observés lors de l'usage clinique.*

Des manifestations telles qu'un coma ou des changements à l'ECG ont également été observées.

Traitement du surdosage

Le médecin traitant doit envisager de communiquer avec un centre antipoison pour obtenir plus de renseignements sur le traitement d'un surdosage.

On ne connaît pas d'antidote spécifique. Le traitement doit consister à appliquer les mesures générales employées dans les cas de surdosage de tout antidépresseur. Rétablir la perméabilité des voies aériennes supérieures et maintenir une ventilation pulmonaire efficace et une oxygénation suffisante.

Il n'est pas recommandé de provoquer des vomissements. Étant donné le volume de distribution important de MYLAN-PAROXETINE, une diurèse forcée, une dialyse, une hémoperfusion ou une transfusion d'échange ne seraient probablement pas utiles.

Des mesures de soutien alliées à une surveillance fréquente des signes vitaux et à l'observation attentive du patient sont recommandées. Il convient d'effectuer un ECG et de surveiller la fonction cardiaque en cas d'anomalie apparente. La prise en charge des patients doit reposer sur l'indication clinique ou sur les recommandations du centre national antipoison, le cas échéant.

Au moment de la prise en charge d'un cas de surdosage, on doit tenir compte du fait que plus d'un médicament peut entrer en jeu.

Une mise en garde particulière s'impose dans le cas des patients qui prennent de la paroxétine ou qui l'ont pris récemment et qui pourraient ingérer, volontairement ou accidentellement, une quantité excessive d'un antidépresseur tricyclique. En pareil cas, l'accumulation de l'antidépresseur

tricyclique mère et de son métabolite actif peut augmenter la possibilité de séquelles cliniques importantes et prolonger la nécessité d'une surveillance médicale étroite.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La paroxétine est un inhibiteur puissant et sélectif du recaptage de la sérotonine (5-hydroxytryptamine, ou 5-HT) (ISRS). Ses propriétés antidépressives et anxiolytiques dans le traitement de la dépression, du trouble obsessionnel-compulsif (TOC), du trouble panique, de la phobie sociale, de l'anxiété généralisée et de l'état de stress post-traumatique (ESPT) découleraient de cette activité du médicament sur les neurones cérébraux.

La paroxétine est un dérivé de la phénylpipéridine, de constitution chimique non apparentée aux antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques. Dans les études sur la liaison aux récepteurs, la paroxétine n'a fait preuve d'aucune affinité significative pour les récepteurs adrénergiques (D1, D2, f3), dopaminergiques, sérotoninergiques (5-HT1, 5-HT2) ou histaminergiques de la membrane cérébrale du rat. Une faible affinité pour les récepteurs cholinergiques muscariniques a cependant été mise en évidence. Les métabolites prédominants de la paroxétine sont pour ainsi dire inactifs comme inhibiteurs du recaptage de la 5-HT.

Pharmacocinétique

À des doses supérieures à 20 mg/jour, aucune relation évidente n'a été démontrée entre la dose de la paroxétine et son effet antidépresseur. Les résultats d'études portant sur l'emploi de doses fixes comparant la paroxétine et un placebo dans le traitement de la dépression, du trouble panique, de l'anxiété généralisée et de l'état de stress post-traumatique ont révélé que certains des effets indésirables dépendaient de la dose.

Absorption : La paroxétine est bien absorbée après son administration par voie orale. Chez des volontaires sains, l'absorption d'une seule dose de 30 mg administrée par voie orale n'a pas été sensiblement modifiée par la présence ou l'absence d'aliments.

Il semble que le taux d'absorption et la demi-vie d'élimination terminale soient indépendants de la dose. Les concentrations plasmatiques de paroxétine atteignent généralement l'état d'équilibre en 7 à 14 jours. Aucune corrélation n'a été établie entre les concentrations plasmatiques de paroxétine et son efficacité thérapeutique ou la fréquence des effets indésirables.

Chez de *jeunes volontaires sains* ayant reçu 20 mg par jour de paroxétine pendant 15 jours, la concentration plasmatique maximale a atteint en moyenne 41 ng/mL à l'état d'équilibre (tableau 4). Les pics plasmatiques ont généralement été atteints entre 3 et 7 heures après l'administration.

Distribution : Étant donné la grande distribution tissulaire de la paroxétine, on croit qu'une proportion de moins de 1 % de la quantité totale du médicament dans l'organisme reste dans la circulation générale.

Aux concentrations thérapeutiques, la paroxétine se fixe aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 95 %.

Métabolisme : La paroxétine est éliminée de l'organisme par métabolisme biphasique : par effet de premier passage avant de pénétrer dans la circulation générale et après son arrivée dans la circulation générale. Le métabolisme de premier passage est considérable, mais peut être en partie saturable, ce qui explique l'accroissement de la biodisponibilité avec l'administration de doses multiples. La paroxétine est partiellement métabolisée par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450. La non-linéarité de la pharmacocinétique de la paroxétine semble être attribuable à la saturation de cette enzyme aux doses cliniques, à mesure que la dose et la durée du traitement augmentent. Le rôle que joue cette enzyme dans le métabolisme de la paroxétine laisse également croire à la possibilité d'interactions médicamenteuses (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). La majeure partie de la dose administrée semble être oxydée en un catéchol intermédiaire, qui est ensuite transformé en un sulfate et en un glucuroconjugué hautement polaires par réactions de méthylation et de conjugaison. Ces métabolites glucuroconjugué et sulfoconjugué de la paroxétine sont environ > 10 000 et 3 000 fois moins puissants, respectivement, que la substance mère comme inhibiteurs du recaptage de la 5-HT dans les synaptosomes du cerveau du rat.

Excrétion : Après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples de paroxétine à raison de 20 à 50 mg, la demi-vie d'élimination moyenne chez les sujets sains semble être d'environ 24 heures, bien que des durées allant de 3 à 65 heures aient été enregistrées.

Environ 64 % de la dose de paroxétine administrée est éliminée par les reins et environ 36 % par voie fécale. On retrouve moins de 2 % de la dose sous forme de substance non métabolisée.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie : Chez les sujets âgés, on a observé des concentrations plasmatiques accrues à l'état d'équilibre et une demi-vie d'élimination prolongée par rapport à celles notées chez des adultes plus jeunes qui servaient de témoins (tableau 4). Le traitement des personnes âgées doit, par conséquent, être amorcé et maintenu à la plus faible posologie quotidienne de paroxétine qui soit efficace sur le plan clinique (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance hépatique : Selon les résultats d'une étude de pharmacocinétique portant sur l'emploi de doses multiples de paroxétine et réalisée chez des sujets atteints de dysfonction hépatique sévère, la clairance de la paroxétine serait considérablement ralentie dans de tels cas (tableau 4). Comme l'élimination de la paroxétine dépend d'un métabolisme hépatique important, son administration commande la prudence chez les patients présentant une atteinte hépatique (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières).

Insuffisance rénale : Dans une étude de pharmacocinétique portant sur l'emploi d'une dose unique chez des patients présentant une atteinte rénale légère à sévère, les concentrations plasmatiques de paroxétine ont eu tendance à augmenter en fonction de la détérioration de la fonction rénale (tableau 5). Comme il n'y a pas eu d'étude de pharmacocinétique sur l'emploi de doses multiples chez des sujets accusant une affection rénale, la paroxétine doit être administrée avec prudence dans de tels cas (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières).

Tableau 4 Pharmacocinétique de la paroxétine à l'état d'équilibre après l'administration de doses de 20 mg par jour (moyenne et extrêmes)

| | Sujets sains jeunes [n = 22] | Sujets sains âgés [n = 22] | Patients présentant une atteinte hépatique* [n = 10] |
|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--|
| C _{max} (éq) (ng/mL) | 41 (12-90) | 87 (18-154) | 87 (11-147) |
| T _{max} (éq) (h) | 5,0 (3-7) | 5,0 (1-10) | 6,4 (2-11) |
| C _{min} (éq) (ng/mL) | 21 (4-51) | 58 (9-127) | 66 (7-128) |
| ASC(éq) (ng.h/mL) | 660 (179-1 436) | 1 580 (221-3 286) | 1 720 (194-3 283) |
| T _{1/2} (h) | 19 (8-43) | 31 (13-92) | 66 (17-152) |

* Capacité d'élimination du galactose : de 30 à 70 % de la normale

Les paramètres pharmacocinétiques varient considérablement d'une personne à l'autre.

Tableau 5 Pharmacocinétique de la paroxétine après l'administration d'une dose unique de 30 mg chez des sujets sains et des sujets présentant une atteinte rénale

| | ^a Sujets présentant une atteinte rénale grave [n = 6] | ^b Sujets présentant une atteinte rénale modérée [n = 6] | ^c Sujets sains jeunes [n = 6] |
|----------------------------|--|--|--|
| C _{max} (ng/mL) | 46,2 (35,9-56,7) | 36 (3,6-59,4) | 19,8 (1,4-54,8) |
| T _{max} (h) | 6,5 (4,0-11,0) | 4,8 (1,5-9,0) | 4,3 (1-7) |
| ASC ^c (ng.h/mL) | 2 046 (605-3 695) | 1 053 (48-2 087) | 574 (21-2 196) |
| T _{1/2} (h) | 29,7 (10,9-54,8) | 18,3 (11,2-32,0) | 17,3 (9,6-25,1) |

^a Clairance de la créatinine = 13-27 mL/min ^b Clairance de la créatinine = 32-46 mL/min ^c Clairance de la créatinine > 100 mL/min

Abréviations : C_{max} = concentration plasmatique maximale; T_{max} = délai d'atteinte de la C_{max};

ASC_∞ = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps, entre 0 et l'infini;

T_{1/2} = demi-vie d'élimination terminale

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température de 15 à 30 °C dans un endroit sec. Conserver le récipient bien fermé.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MYLAN-PAROXÉTINE (paroxétine) est offert sous les formes suivantes :

Comprimé de 10 mg : comprimé jaune, pelliculé, convexe, renfermant du chlorhydrate de paroxétine équivalent à 10 mg de paroxétine sous forme de base libre. Il porte, marquées en creux, les inscriptions P1 sur un côté et G sur l'autre. Il est offert en flacon de 100 comprimés.

Comprimé de 20 mg : comprimé rose, pelliculé, convexe, renfermant du chlorhydrate de paroxétine équivalent à 20 mg de paroxétine sous forme de base libre. Il porte, marquées en creux, les inscriptions P et 2 séparées par une rainure sur un côté et G sur l'autre. Il est offert en flacon de 100 et de 500 comprimés.

Comprimé de 30 mg : comprimé bleu, pelliculé, convexe, renfermant du chlorhydrate de paroxétine équivalent à 30 mg de paroxétine sous forme de base libre. Il porte, marquée en creux, l'inscription P3 sur un côté et G sur l'autre. Il est offert en flacon de 100 comprimés.

Matériau du conditionnement : flacon en PEHD et couvercle en polypropylène.

Composition

Composition de base d'un comprimé de **MYLAN-PAROXÉTINE** : chlorhydrate de paroxétine, solvate d'isopropyl, hydrogénophosphate de calcium anhydre, glycolate d'amidon sodique, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

Composition de l'enrobage d'un comprimé de **MYLAN-PAROXÉTINE** :

Comprimé dosé à 10 mg : dioxyde de titane, copolymère de méthacrylate de diméthyle et d'aminoéthyle, talc purifié, FD&C jaune n° 6, jaune D&C n° 10 et FD&C bleu n° 2.

Comprimé dosé à 20 mg : dioxyde de titane, copolymère de méthacrylate de diméthyle et d'aminoéthyle, talc purifié, FD&C rouge n° 40, FD&C bleu n° 1, rouge D&C n° 27 et FD&C bleu n° 2.

Comprimé dosé à 30 mg : dioxyde de titane, copolymère de méthacrylate de diméthyle et d'aminoéthyle, talc purifié, FD&C bleu n° 2, FD&C rouge n° 40 et FD&C bleu n° :

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

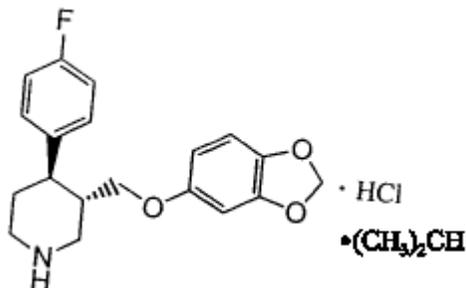
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate de paroxétine, solvate isopropyle

Nom chimique : hémihydrate de chlorhydrate de (-)-trans-4R-(4'- fluorophényl)-3S-(3',4' méthylène-dioxyphénoxy)méthyl)-pipéridine

Formule développée :



Chlorhydrate de paroxétine, solvate isopropyle

Formule moléculaire : $C_{19}H_{20}NO_3F \cdot HCl$

Masse moléculaire : 365,83 g/mol (sel anhydrate)

Description : un solide de couleur blanche à blanc cassé

Point de fusion : De 118 à 120,5 °C

Valeurs de pH :

| Concentration [mmol/L] | pH |
|------------------------|-----|
| 17,84435 | 6 |
| 1,78443 | 5,7 |
| 0,17844 | 5,6 |
| 0,01784 | 5,8 |
| 0,00178 | 6 |

Coefficient de partage huile-eau (K_{he}):

Le coefficient de partage huile-eau de la paroxétine a été déterminé par la méthode de flacon secouant à trois valeurs de pH différents (pH = 5,0, pH= 7,0, pH=9,0) dans un système d'octanol-1/solution

tampon à 25 °C. La concentration du sample en octanol-1 et solution tampon aqueuse a été déterminée par la chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP). Les résultats sont présentés ci-dessous.

| pH | C _{oct} (mg/mL) | C _{eau} (mg/mL) | K _{he} |
|----|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|
| 5 | 3,55 | 0,03736 | 95,01 |
| 7 | 3,448 | 0,1729 | 19,94 |
| 9 | 3,537 | 0 | 4 |

C_{oct} = La concentration de la paroxétine en octanol-1

C_{eau} = La concentration de la paroxétine en solution tampon aqueuse

Il est impossible de mesurer directement le pKa de la paroxétine dans l'eau à cause de la nature aliphatique de la chaîne de pipéridine et de la faible solubilité de la paroxétine base.

Le chlorhydrate de paroxétine est légèrement soluble dans l'eau (6,53g/L, solution saturée à 20°C).

ESSAIS CLINIQUES

ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Une étude de biodisponibilité comparative en double insu, à dose unique et à répartition aléatoire, de type croisé avec inversion du traitement a été menée auprès de volontaires de sexe masculin, normaux et en santé, à jeun et non à jeun (n=31). Les produits comparés étaient les comprimés de chlorhydrate de paroxétine dosés à 30 mg et les comprimés Paxil® dosés à 30 mg, et la dose administrée était de 1 x comprimé à 30 mg

Un résumé des résultats sont présentés dans les tableaux 6 et 7.

TABLEAU 6
RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ
ÉTUDE CROISÉE, À JEUN ET À DOSE UNIQUE

| Paroxétine (jeûné) (1 x 30 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|---|---------------------------|---------------------------|--|--------------------------------|
| Paramètre | Test* | Référence† | Rapport (%) des moyennes géométriques (IC) | Intervalle de confiance à 90 % |
| SSC _T (ng·h/mL) | 210,04 271,79 (61,97%) | 205,33 270,33 (68,42%) | 102% | 93% - 112% |
| SSC _I (ng·h/mL) | 217,12 283,67 (63,79%) | 212,42 282,03 (70,57%) | 102% | 93% - 112% |
| C _{max} (ng/mL) | 11,39 13,16 (46,71%) | 11,17 13,56 (54,36%) | 102% | 92% - 112% |
| T _{max} § (h) | 6,24 (19,61%) | 6,16 (15,59%) | | |
| T _{1/2} € (h) | 12,82 (27,29%) | 12,70 (25,37%) | | |

*Mylan-Paroxetine, comprimé de 30 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

† Paxil®, GlaxoSmithKline Inc., Canada

§ Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette).

€ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

TABLEAU 7
RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ
ÉTUDE CROISÉE, NON À JEUN ET À DOSE UNIQUE

| Paroxétine (Non à jeun) (1 x 30 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|--|--------------------------------|
| Paramètre | Test* | Référence† | Rapport (%) des moyennes géométriques (IC) | Intervalle de confiance à 90 % |
| SSC _T (ng·h/mL) | 209,62 376,56 (105,99%) | 201,32 343,70 (94,49%) | 104% | 97% - 112% |
| SSC _I (ng·h/mL) | 232,91 468,11 (118,79%) | 221,79 440,09 (121,09%) | 105% | 98% - 112% |
| C _{max} (ng/mL) | 10,62 14,48 (68,73%) | 10,39 13,94 (68,39%) | 102% | 95% - 110% |
| T _{max} § (h) | 5,40 (26,48%) | 5,45 (34,80%) | | |
| T _{1/2} € (h) | 18,90 (69,61%) | 18,89 (86,00%) | | |

*Mylan-Paroxetine, comprimé de 30 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

† Paxil®, GlaxoSmithKline Inc., Canada

§ Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette).

° Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

Dépression

L'efficacité de MYLAN-PAROXETINE (chlorhydrate de paroxétine) dans le traitement de la dépression a été établie dans six essais cliniques contrôlés par placebo d'une durée de six semaines, menés auprès de patients atteints de dépression âgés de 18 à 73 ans. Dans ces études, la paroxétine s'est avéré significativement plus efficace que le placebo dans le traitement de la dépression et ce, d'après les mesures suivantes : échelle de dépression de Hamilton (HDRS), item Humeur dépressive sur l'échelle de Hamilton et gravité de la maladie sur l'échelle CGI (Impression clinique globale).

Une étude a été réalisée chez des patients en consultation externe atteints d'un trouble dépressif majeur récurrent qui avaient répondu à la paroxétine (score total HDRS < 8) pendant une première phase de traitement ouverte d'une durée de 8 semaines et qui ont ensuite été répartis au hasard de façon à poursuivre le traitement par la paroxétine ou le placebo pendant un an. Les résultats ont révélé qu'une proportion significativement plus faible de patients sous paroxétine (15 %) que de patients sous placebo (39 %) ont répondu aux critères de rechute partielle¹. Les critères d'une rechute complète² ont été satisfaits par un pourcentage significativement plus faible de patients sous paroxétine (12 %) que de patients sous placebo (28 %). L'efficacité a été semblable chez les hommes et chez les femmes.

Trouble obsessionnel-compulsif

Trois essais cliniques de 12 semaines à double insu et contrôlés par placebo ont été effectués pour déterminer l'efficacité de la paroxétine dans le traitement du trouble obsessionnel-compulsif : deux études portant sur l'emploi de doses variables (de 20 à 60 mg/jour) et une étude portant sur l'emploi de doses fixes (20, 40 et 60 mg/jour). Les résultats de cette dernière et de l'une des études sur doses variables ont indiqué des différences statistiquement significatives en faveur de PAXIL[®] au chapitre du changement moyen au point d'évaluation par rapport au départ sur l'échelle Yale-Brown du trouble obsessionnel-compulsif et/ou sur l'échelle du trouble obsessionnel-compulsif du *National Institute of Mental Health*. Dans l'étude portant sur l'emploi de doses fixes, la proportion de patients ayant connu une « grande ou très grande amélioration » sur l'échelle CGI (item d'amélioration) au point d'évaluation était de 15 % (13/88) dans le groupe sous placebo, de 20 % (17/85) dans le groupe recevant PAXIL[®] à 20 mg/jour, de 36 % (30/83) dans le groupe recevant la paroxétine à 40 mg/jour et de 37 % (31/83) dans le groupe recevant PAXIL[®] à 60 mg/jour. Dans les deux études portant sur l'administration de doses variables, les pourcentages de répondants (définis selon ce même critère) étaient de 28 % (28/99) et de 25 %

¹ La rechute partielle était définie par le besoin d'un antidépresseur additionnel et la satisfaction des critères du DSM-III-R pour un épisode de dépression majeure.

² La rechute complète était définie par le besoin d'un antidépresseur additionnel, la satisfaction des critères du DSM-III-R pour un épisode de dépression majeure, la détérioration des symptômes dépressifs depuis au moins une semaine, l'augmentation de ≥ 2 points du score de l'item gravité de la maladie sur l'échelle CGI et un score ≥ 4 à l'item gravité de la maladie sur l'échelle CGI (au moins modérément malade).

(19/75) avec le placebo, alors que les taux de réponse obtenus avec la paroxétine étaient de 45 % (89/198) et de 35 % (28/79), respectivement.

Trouble panique

Un essai portant sur l'emploi de doses fixes et trois essais sur des doses variables, tous contrôlés par placebo, ont été menés pendant 10 à 12 semaines pour établir l'efficacité de la paroxétine dans les cas de trouble panique. L'étude portant sur les doses fixes et deux des trois études sur des doses variables ont montré des différences en faveur de la paroxétine dans la fréquence des crises de panique. Dans l'étude portant sur l'emploi de doses fixes, la proportion de patients exempts de crises de panique au point d'évaluation était de 44 % (29/66) dans le groupe sous placebo, de 56 % (33/59) dans le groupe traité par la paroxétine à raison de 10 mg/jour, de 57 % (35/61) dans le groupe recevant de la paroxétine à 20 mg/jour et de 76 % (47/62) dans le groupe recevant de la paroxétine à 40 mg/jour.

Phobie sociale

Un essai clinique portant sur l'emploi de doses fixes et deux essais portant sur l'emploi de doses variables, tous contrôlés par placebo, ont été réalisés pendant 12 semaines pour déterminer l'efficacité de la paroxétine dans le traitement de la phobie sociale. On a relevé des différences statistiquement significatives en faveur de la paroxétine dans le changement moyen du score sur l'échelle de phobie sociale de Liebowitz au point d'évaluation, par rapport au score initial, et dans le pourcentage de répondeurs au traitement d'après l'échelle CGI (amélioration). Dans l'étude sur les doses fixes, la proportion de patients ayant connu une « grande ou très grande amélioration » sur l'échelle CGI (amélioration) à la 12^e semaine de traitement était de 28,3 % (26/92) dans le groupe sous placebo, de 44,9 % (40/89) dans le groupe recevant 20 mg/jour, de 46,6 % (41/88) dans le groupe recevant 40 mg/jour et de 42,9 % (39/91) dans le groupe recevant 60 mg/jour. Dans les deux études portant sur l'emploi de doses variables (20-50 mg/jour), les pourcentages de répondeurs (définis selon ce même critère) étaient de 23,9 % (22/92) et de 32,4 % (47/145) avec le placebo, alors que les taux de réponse obtenus avec la paroxétine étaient de 54,9 % (50/91) et de 65,7 % (90/137), respectivement.

Anxiété généralisée

Les résultats de deux études multicentriques de 8 semaines contrôlées par placebo ont montré l'efficacité de la paroxétine dans le traitement de l'anxiété généralisée, telle que définie dans le DSM-IV. L'une des études portait sur l'administration de doses variables (20-50 mg/jour) alors que l'autre portait sur de multiples doses fixes (20 ou 40 mg/jour). Dans les deux études, la paroxétine s'est avérée supérieure au placebo, de façon statistiquement significative, selon le paramètre d'évaluation primaire, c'est-à-dire le score total obtenu sur l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A), ainsi que selon plusieurs paramètres secondaires, notamment la cote obtenue aux items anxiété et tension de l'échelle HAM-A, la cote de réponse au traitement selon l'échelle d'impression clinique globale (CGI) et le score obtenu à l'échelle d'invalidité de Sheehan. Dans une autre étude d'une durée de 8 semaines portant sur l'administration de doses variables, il n'y avait pas de différence significative entre la paroxétine (20-50 mg/jour) et le placebo au chapitre du paramètre d'efficacité primaire. Cependant, la paroxétine (20-50 mg/jour) a été plus efficace que le placebo au regard de nombreux paramètres d'évaluation secondaires.

État de stress post-traumatique

Deux études multicentriques de 12 semaines contrôlées par placebo (étude 1 et étude 2) ont démontré l'efficacité de la paroxétine dans le traitement de l'état de stress post-traumatique (ESPT) chez des adultes qui répondaient aux critères du DSM-IV pour l'ESPT. Les résultats de l'étude ont été évalués à l'aide du i) score obtenu sur l'échelle d'ESPT administrée par le clinicien (CAPS-2) et de ii) la cote à l'item Amélioration globale de l'échelle d'impression clinique globale (CGI-I). L'échelle CAPS-2 est un instrument à items multiples qui mesure les trois groupes de symptômes propres à l'ESPT : le sentiment de revivre l'événement/les souvenirs envahissants, l'évitement/l'émoussement et l'activation neurovégétative (réaction de sursaut exagérée). Les deux paramètres d'efficacité primaires pour chacune de ces études étaient i) le changement du score total sur l'échelle CAPS-2 (17 items) au point d'évaluation par rapport au départ et ii) la proportion de réponders selon l'item Amélioration globale de l'échelle CGI, c'est-à-dire la proportion de sujets ayant obtenu un score de 1 (très grande amélioration) ou de 2 (grande amélioration).

L'étude 1, d'une durée de 12 semaines, a comparé des doses fixes de 20 ou de 40 mg/jour de paroxétine à un placebo. D'après le score total sur l'échelle CAPS-2 et la proportion de réponders (échelle CGI, item Amélioration globale), l'efficacité des doses de 20 mg et de 40 mg de paroxétine a été significativement supérieure à celle du placebo.

L'étude 2, elle aussi échelonnée sur 12 semaines, a comparé des doses variables de paroxétine (20 à 50 mg une fois par jour) à un placebo. Encore ici, la paroxétine s'est avérée significativement supérieure au placebo d'après le score total sur l'échelle CAPS-2 et la proportion de réponders selon l'échelle CGI, item Amélioration globale.

La majorité (66 à 68 %) des participants à ces essais cliniques étaient des femmes. Les analyses de sous-groupe n'ont pas révélé de différences dans les résultats thérapeutiques liées au sexe du sujet. Le nombre de patients ayant 65 ans ou plus et le nombre de patients n'étant pas de race blanche étaient insuffisants pour mener des analyses de sous-groupe fondées sur l'âge ou la race.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

In vitro : La paroxétine a fait preuve d'un grand pouvoir d'inhibition du recaptage de la 5-HT dans des synaptosomes hypothalamiques du rat ($K_i = 1,1 \mu\text{M}$), mais n'a exercé que des effets relativement faibles sur le recaptage de la noradrénaline ($K_i = 350 \mu\text{M}$). Les métabolites prédominants de la paroxétine, un sulfate et un glucuroconjugué, se sont révélés pour ainsi dire inactifs comme inhibiteurs du recaptage de la 5-HT. La paroxétine a une faible affinité pour les récepteurs cholinergiques muscariniques (K_i de $89 \mu\text{M}$ pour déplacer le [^3H] quinuclidinylbenzilate). Les études sur les animaux n'ont révélé que de faibles propriétés anticholinergiques.

Les méthodes de liaison avec un radioligand appliquées au cerveau du rat, *in vitro*, ont indiqué que la paroxétine, à des concentrations inférieures à $1 \mu\text{M}$, avait peu d'affinité pour les récepteurs adrénergiques α_1 , α_2 et β , pour les récepteurs dopaminergiques D_2 , pour les récepteurs 5-HT $_1$

analogues et 5-HT₂ et pour les récepteurs histaminergiques H₁. Cette faible interaction avec les récepteurs postsynaptiques *in vitro* est corroborée par les études *in vivo* qui montrent l'absence de propriétés hypotensives et dépressives sur le SNC.

In vivo : Chez la souris, la paroxétine (DE₅₀ = 0,4 mg/kg par voie orale) a été associée à une potentialisation forte et prolongée de l'hypermotilité provoquée par le précurseur de la 5-HT, le 5-hydroxytryptophane. Dans un modèle de souris soumises à des électrochocs, la paroxétine (DE₅₀ = 0,4 mg/kg par voie orale) a également potentialisé les effets anticonvulsivants du 5-hydroxytryptophane. Chez le rat, la paroxétine (DE₅₀ = 0,8 mg/kg par voie orale) a inhibé l'hypermotilité provoquée par la p-chloroamphétamine, substance qui produit une déplétion de la 5-HT stockée dans les neurones. Chez des rats conscients porteurs en permanence d'électrodes corticales implantées, la paroxétine, administrée à raison de 1 mg/kg par voie i. p., n'a provoqué pour ainsi dire aucun changement de l'EEG, selon l'analyse de l'amplitude des potentiels et de la fréquence.

Les mesures électrophysiologiques ont montré que la paroxétine augmentait la vigilance chez les animaux. Des doses de 0,32 à 18 mg/kg de paroxétine administrées par voie orale à des rats ont prolongé la période d'éveil et raccourci les périodes de sommeil lent et de sommeil paradoxal proportionnellement à la dose. À l'instar d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la 5-HT, la paroxétine, administrée à une dose de 5 mg/kg par voie i.p., provoque des symptômes d'hyperstimulation des récepteurs 5-HT chez les rats ayant préalablement reçu des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), comme la tranlycypromine ou la phénelzine, ou encore le L-tryptophane, précurseur de la 5-HT.

Les études comportementales et électroencéphalographiques indiquent que la paroxétine stimule légèrement l'activité lorsqu'elle est administrée à des doses supérieures à celles généralement nécessaires pour inhiber le recaptage de la 5-HT. Ces propriétés stimulantes ne sont pas analogues à celles de l'amphétamine. Chez des rats conditionnés à distinguer la d-amphétamine, à raison de 1 mg/kg par voie i.p., d'une solution physiologique salée, on n'a observé aucune généralisation en faveur de l'amphétamine après l'administration de paroxétine (à raison de 0,3, 1, 3 ou 10 mg/kg par voie i.p.). La paroxétine a provoqué des convulsions chez la souris à une dose létale de 300 mg/kg administrée par voie orale. À une dose de 50 mg/kg administrée par voie orale, la paroxétine a abaissé le seuil de convulsions provoquées par électrochoc, chez la souris.

D'après les études sur les animaux, la paroxétine est bien tolérée par l'appareil cardiovasculaire. Lorsqu'on a comparé les effets cardiovasculaires de la paroxétine et de l'amitriptyline chez le lapin conscient et le chat anesthésié, il a fallu des doses intraveineuses de paroxétine à peu près deux à quatre fois supérieures (en mg/kg) à celles d'amitriptyline pour provoquer des modifications importantes de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque et des paramètres électrocardiographiques. De même, chez le chien anesthésié à l'aide de pentobarbital, l'administration par voie intraveineuse d'imipramine, d'amitriptyline et de clomipramine (à des doses de 10 mg/kg) a causé un bloc auriculoventriculaire grave et des arythmies ventriculaires, alors que des doses équivalentes de paroxétine n'ont fait qu'allonger légèrement l'intervalle PQ. En outre, de faibles doses (0,3 à 1 mg/kg) d'antidépresseurs tricycliques ont provoqué une tachycardie

prononcée, alors que la paroxétine administrée à des doses atteignant 10 mg/kg n'a pas eu d'effet sur la fréquence cardiaque.

Les études réalisées chez des rats spontanément hypertendus indiquent que la paroxétine, administrée à raison de 5 mg/kg par voie i.v., a beaucoup moins tendance à inhiber les effets antihypertenseurs de la guanéthidine que les antidépresseurs qui inhibent le recaptage de la noradrénaline.

La 5-HT est transportée dans les plaquettes sanguines et les neurones centraux par un mécanisme de captage et de transport actif similaire à celui qui existe dans la membrane cellulaire. Par conséquent, l'administration de paroxétine se traduit par une déplétion de 5-HT dans les plaquettes, comme c'est aussi le cas pour d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la 5-HT. Ce phénomène a été constaté après l'administration quotidienne répétée de paroxétine à des doses intrapéritonéales de 0,1, de 1 et de 10 mg/kg chez des souris et des rats, à des doses orales de 1 à 7,5 mg/kg chez des singes et à des doses orales de 10 à 50 mg chez des volontaires humains en santé. Une déplétion de 5-HT a également été constatée dans le sang entier de sujets déprimés, après l'administration de paroxétine.

Pharmacologie humaine

Des doses uniques de 30 mg de paroxétine, administrées à des volontaires sains non déprimés, n'ont pas altéré la fonction psychomotrice, mesurée par des tâches psychomotrices telles que la frappe de morse et des manipulations motrices, par l'appréciation de la perception subjective et par l'appréciation générale de l'éveil.

À des doses atteignant 40 mg par jour, la paroxétine, administrée à des sujets sains, n'a provoqué aucune modification significative sur le plan clinique de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque ou du tracé de l'ECG.

TOXICOLOGIE

On a effectué des études de toxicité générale chez le singe rhésus et le rat, deux espèces chez lesquelles la voie métabolique de la paroxétine est la même que chez les êtres humains.

Toxicité aiguë

Par rapport à la dose clinique, la DL₅₀ de la paroxétine est très élevée chez le rat et la souris (environ 350 mg/kg).

Toxicité à long terme

Les seuils de toxicité sont, chez le singe rhésus, de 4 à 10 fois et, chez le rat, de 6 à 15 fois supérieurs aux doses de l'intervalle posologique recommandé en clinique. À des doses plus élevées (40 mg/kg pendant 3 mois et 25 mg/kg pendant 12 mois), on a observé une lipidose dans plusieurs tissus du rat (poumons, ganglions lymphatiques mésentériques, épидидymes, tissus rétiens – dans ces derniers par microscopie électronique seulement). Comme la paroxétine est une amine lipophile divisée en parties hydrophobe et hydrophile, il est possible qu'elle se dépose

dans les lysosomes et entrave le catabolisme lipidique, ce qui entraînerait une accumulation de lipides dans les lysosomes. On doit cependant noter que le léger degré de lipidose constaté chez le rat s'est limité à des doses et à des taux plasmatiques bien supérieures à ceux observés chez les êtres humains. Dans une étude clinique portant sur les inclusions cellulaires lamellaires dans les leucocytes du sang périphérique pendant un traitement au long cours, on n'a décelé aucune différence entre le placebo et la paroxétine.

Cancérogénicité

Aucun pouvoir carcinogène n'a été mis en évidence chez des rats (1,5 et 20 mg/kg par jour) et des souris (1,5 et 25 mg/kg par jour) traités à vie durant. Une augmentation des hépatomes malins non liée à la dose s'est produite chez les souris mâles aux doses de 1 et de 5 mg/kg par jour et, à cette dernière dose, elle a atteint le seuil de signification statistique. Il n'y a pas eu d'augmentation à la dose de 25 mg/kg par jour ni chez les femelles et la fréquence des hépatomes est restée dans les limites de celles des témoins historiques.

Études sur la reproduction et l'altération de la fertilité

Il est bien connu que la 5-hydroxytryptamine et les modulateurs de cette amine affectent la fonction reproductrice des animaux et, à des doses élevées, causent manifestement une toxicité marquée. Administrée à des doses de 15 et de 50 mg/kg, la paroxétine (sous forme de sel de chlorhydrate) a provoqué une altération de la fonction reproductrice du rat.

Chez le rat mâle, l'administration au long cours d'une dose de 50 mg/kg s'est traduite par des réactions granulomateuses dans les épидидymes, accompagnées d'atrophie et de dégénérescence des tubes séminifères. Il n'y a pas eu d'effets biologiquement significatifs sur la fécondité des rates, mais le nombre de corps jaunes était légèrement réduit et les pertes avant l'implantation légèrement accrues à la dose de 50 mg/kg, en association avec une nette toxicité maternelle.

Études de tératologie

On a mené des études sur la reproduction de rats et de lapins à des doses atteignant 42 et 5 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme (60 mg), selon la formule mg/kg. Il s'agit de 8,3 fois (rats) et 1,7 fois (lapins) la dose maximale recommandée chez l'homme selon la formule mg/m². Ces études n'ont révélé aucune effet tératogène ou toxique sélectif sur les embryons.

Études sur l'immunotoxicité

Selon des études spécifiques, la paroxétine ne semble pas posséder de pouvoir immunotoxique.

On a obtenu des échantillons de sérum de patients déprimés qui avaient reçu 30 mg de paroxétine par jour pendant six à douze mois, de groupes de rats faisant l'objet d'une étude de toxicité portant sur l'emploi de doses multiples et ayant reçu quotidiennement 1,5 et 25 mg/kg de paroxétine pendant 52 semaines, de cobayes ayant reçu des applications épicutanées (locales sous pansement occlusif) de paroxétine et de lapins blancs de Nouvelle-Zélande (NZB) ayant reçu des injections parentérales (i.m. et s.c.) de paroxétine dans un adjuvant de Freund. À titre de témoins positifs, on a prélevé des échantillons de sérum de lapins NZB préalablement immunisés

par injections i.m. et s.c. d'émulsions d'adjuvant de Freund contenant de la paroxétine chimiquement conjuguée avec une gammaglobuline bovine (GGB).

Le titrage immunoenzymatique (ELISA) ou le dosage radio-immunologique (DRI) n'ont mis en évidence aucune activité d'anticorps anti-paroxétine dans les échantillons de sérum provenant des patients, des rats de l'étude de toxicité, des cobayes ayant reçu des applications épicutanées de paroxétine ou des lapins traités par injections parentérales de paroxétine. On a cependant décelé des anticorps anti-paroxétine dans le sérum des lapins immunisés à l'aide d'émulsions d'adjuvant de Freund contenant de la paroxétine couplée avec la GGB, ce qui a permis de vérifier l'efficacité du système radio-immunologique employé pour déceler des anticorps dirigés contre la paroxétine.

Par ailleurs, la paroxétine n'a pas provoqué de réactions d'hypersensibilité de contact chez les cobayes à la suite de l'application épicutanée.

RÉFÉRENCES

1. Anon. Paroxetine Aropax, Seroxat. *Drugs Future*. 1991; 16/2 (184).
2. Bailey DL et Le Melleo JM. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on cholesterol levels of in patients with panic disorder. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2003 Jun; 23: 317-319.
3. Boyer WF, Blumhardt, CL. The safety profile of paroxétine. *J. Clin. Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 61-66.
4. Brady KT. Posttraumatic stress disorder and comorbidity: recognizing the many faces of PTSD. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58 Suppl. 9: 12-15.
5. Cain CR., Hamilton TC, Norton J, Petersen EN, Poyser RH, Thormahlen D. Relative lack of cardiotoxicity of paroxétine in animal models. *Acta Psychiatr Scand*. Suppl. 1989 350: 27-30.
6. Carillo JA, Ramos SI, Herraiz AG, Llerena A, Agundez JA, Berecz R *et al*. Pharmacokinetic interaction of fluvoxamine and thioridazine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*. 1999; 19(6): 494-499.
7. Chambers CDE, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, *et al*. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *New Engl J of Med*. 2006 Feb 9; 354(6): 579-587.
8. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *New Engl J Med*. 1996; 1010-5.
9. Claghorn JL. The safety and efficacy of paroxétine compared with placebo in a double-blind trial of depressed outpatients. *J. Clin. Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 33-35.
10. Claghorn JL. Paroxetine: Long Term Efficacy and Tolerability. Comptes rendus du 5th World Congr Biol Psychiatr Florence. 1991: 12-13.
11. Cohn JB, Wilcox, CS. Paroxetine in major depression: a double-blind trial with imipramine and placebo. *J. Clin Psychiatry*. 1992; 53 Suppl.: 52-56.
12. Davidson JR. Biological therapies for posttraumatic stress disorder: an overview. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58 Suppl. 9:29-32.
13. Den Boer JA, Westenberg HG, Kamerbeek, WD, Verhoeven WM, Kahn RS. Effect of serotonin uptake inhibition in anxiety disorders; a double-blind comparison of clomipramine and fluvoxamine. *Int ClinPsychopharmacology*. 1987; 2(1): 21-32.

14. Dewar KM, Reader TA, Grondin L., Descarries L. [3H]paroxétine binding and serotonin content of rat and rabbit cortical areas, hippocampus, neostriatum, ventral mesencephalic tegmentum and midbrain raphe nuclei region. *Synapse*. 1991; 9(1): 14-26.
15. DuMouchel W. Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA spontaneous reporting. *Am Statistician*. 1999; 53: 177-202.
16. DuMouchel W, Pregibon D. Empirical Bayes screening for multi-item associations. Proceedings of the seventh ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining. 2001, 67-76.
17. Dunbar GC, Cohn JB, Fabre LF, Feighner JP, Fieve RR, Mendels J *et al*. A comparison of paroxétine, imipramine and placebo in depressed out-patients. *Br. J. Psychiatry*. 1991; 159: 394-398.
18. Dunbar GC, Mewett S. Evaluation of Suicidal Thoughts and Acts with Paroxetine. *Comptes rendus du 5th World Congr Biol Psychiatr Florence*. 1991: 36-37.
19. Dunbar GC, Stoker MJ. Paroxetine in the Treatment of Melancholic and Severely Depressed Hospitalised Patients. *Eur Neuropsychopharmacol*; Résumés du IVth Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Monaco, 6-9 octobre 1991; 1(3):64.
20. Dunbar GC. Paroxetine - An Effective Antidepressant with Impressive Safety Profile. *J. Psychopharmacol*. 1990; 4(4): 257.
21. Dunner DL, Cohn JB, Walshe T, III, Cohn CK, Feighner JP, Fieve RR, *et al*. Two combined, multicentre double-blind studies of paroxétine and doxepin in geriatric patients with major depression. *J. Clin Psychiatry*. 1992; 53 (Suppl): 57-60.
22. Dunner DL, Dunbar GC. Optimal dose regimen for paroxétine. *J. Clin Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 21-26.
23. Eric L, Petrovic D, Loga S, Kobal M, Jakovljevic M, Mewett S. A Prospective, Double-Blind, Comparative, Multicentre Study of Paroxetine and Placebo in Preventing Recurrent Major Depressive Episodes. *Comptes rendus du 5th World Congr Biol. Psychiatr Florence*. 1991; 10-11.
24. Fabre LF. A 6-week, double-blind trial of paroxétine, imipramine and placebo in depressed outpatients. *J. Clin. Psychiatry*. 1992; 53 (Suppl): 40-43.
25. Feighner JP, Boyer WF. Paroxetine in the treatment of depression: a comparison with imipramine and placebo. *J. Clin. Psychiatry*. 1992; 53 (Suppl.): 44-47.

26. Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Goetz D, Campeas RB, Fyer MR *et al.* An open trial of fluoxetine in the treatment of panic attacks. *J Clin Psychopharmacol.* 1987; 7(5): 329-332.
27. Gould RA, Otto MW, Pollack MH, Yap L. Cognitive behavioral and pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: A preliminary meta-analysis. *Behavior Therapy.* 1997; 28(2): 285-305.
28. Greenough A, Khetriwal B. Pulmonary hypertension in the newborn. *Paediatr Respir Rev.* 2005; 111-116.
29. Hartigan-Go K, Bateman DN, Nyberg G, Martensson E, Thomas SH. Concentration-related pharmacodynamic effects of thioridazine and its metabolites in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1996; 60(5): 543-553.
30. Hindmarch I, Harrison C. The effects of paroxétine and other antidepressants in combination with alcohol on psychomotor activity related to car driving. *Acta Psychiatr Scand.* 1989; 350: 45.
31. Hutchinson DR, Tong S, Moon CAL, Vince M, Clarke A. A Double Blind Study in General Practice to Compare the Efficacy and Tolerability of Paroxetine and Amitriptyline in Depressed Elderly Patients. *Br J Clin Res.* 1991; 2:43-57.
32. Johnson AM. An overview of the animal pharmacology of paroxétine. *Acta Psychiatr Scand.* 1989; 350:14-20.
33. Källén B. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch of Pediatr & Adolesc Med.* 2004; 312-316.
34. Kennet GA, Lightowler S, De Biasi V, Stevens NC et Blackburn TP. m-CPP-induced mouth movements, a model of OCD? *Neuropsychopharmacol.* 1994; 10: 174-178.
35. Kennet GA, Lightowler S, Murphy O, De B, V, Stevens NC, Tulloch IF, *et al.* Chronic Treatment with Paroxetine and Fluoxetine, But Not Desipramine, Desensitizes 5-HT_{2C} Receptor Function. *Br. J. Pharmacol.* 1994; 112(Proc Suppl):643.
36. Kerr JS, Sherwood N, Hindmarch I. The Comparative Psychopharmacology of the 5-HT Reuptake Inhibitors. *Hum. Psychopharmacol.* 1991; 6(4): 313-317.
37. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, *et al.* Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1994; 51(1): 8-19.

38. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52(12): 1048-1060.
39. Kiev A. A double-blind, placebo-controlled study of paroxétine in depressed outpatients. *J. Clin.Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 27-29.
40. Kim EJ et Yu BH. Increased cholesterol levels after paroxétine treatment in patients with panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2005; 597-599.
41. Kuhs H, Rudolf GA. Cardiovascular effects of paroxétine. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990; 102(3): 379-382.
42. Lara N, Baker GB, Archer S, Le-Melledo JM. Increased cholesterol levels during paroxétine administration in healthy men. *J Clin Psychiatry*. 2003 Dec; 1455-1459.
43. Mancini C, Ameringen MV. Paroxetine in social phobia. *J Clin Psychiatry*. 1996; 57(11): 519-522.
44. Marshall RD, Beebe KL, Oldham M, Zaninelli R. Efficacy and safety of paroxétine treatment for chronic PTSD: a fixed-dose, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(12): 1982-1988.
45. Mason I. Paroxetine Hailed for Care Advance on Older Therapies. *Hosp. Doctor*. 1991 (18 avril): 34.
46. Mertens C, Pintens H. A double-blind, multicentre study of paroxétine and mianserin in depression. *Acta Psychiatr. Scand*. 1989;350: 140.
47. Nelson DR, Pratt GD, Palmer KR, Johnson AM, Bowery NG. Effect of paroxétine, a selective 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor, on beta-adrenoceptors in rat brain: autoradiographic and functional studies. *Neuropharmacology*. 1991; 30(6): 607-616.
48. Oehrberg S, Christiansen PE, Behnke K, Borup AL, Severin B, Soegaard J, *et al*. Paroxetine in the treatment of panic disorder-A randomized double-blind, placebo- controlled study. *Br J Psychiatry*. 1995; 167(3): 374-379.
49. Pollack MH, Zaninelli R, Goddard A, McCafferty JP, Bellew KM, Burnham D.B, *et al*. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo- controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62(5): 350-357.
50. Rasmussen JGC, Johnson AM. Incidence of Seizures During Treatment with Antidepressants, Including the New Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitor, Paroxetine. *Comptes rendus du 5th World Congr. Biol. Psychiatr Florence*. 1991: 40-41.

51. Rickels K, Amsterdam J, Clary C, Fox I, Schweizer E, Weise C. The efficacy and safety of paroxétine compared with placebo in outpatients with major depression. *J. Clin. Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 30-32.
52. Ringold AL. Paroxetine Efficacy in social phobia. *J Clin Psychiatry*. 1994; 55(8): 363- 364.
53. Rocca P, Fonzo V, Scotta M, Zanalda E, Ravizza L. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1997; 95(5): 444-450.
54. Ross R. Atherosclerosis. In: Bennet et Plum, rédacteurs. Cecil Textbook of Medicine. 20^e éd. 1996. p. 292-3.
55. Shrivastava RK, Shrivastava , Overweg N, Blumhardt CL. A double-blind comparison of paroxétine, imipramine and placebo in major depression. *J. Clin. Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 48-51.
56. Smith WT, Glaudin V. A placebo-controlled trial of paroxétine in the treatment of major depression. *J. Clin. Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 36-39.
57. Solomon SD, Davison JR Trauma: prevalence, impairment, service use, and cost. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58 Supp. 9: 5-11.
58. Stein MB, Chartier MJ, Hazen AL, Kroft CD, Chale RA, Cote D, *et al*. Paroxetine in the treatment of generalized social phobia: open-label treatment and double-blind placebo-controlled discontinuation. *J Clin Psychopharmacol*. 1996; 16(3): 218-222.
59. Thomas DR, Nelson DR, Johnson AM. Biochemical effects of the antidepressant paroxétine, a specific 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor. *Psychopharmacology (Berl)*. 1987; 93(2): 193-200.
60. Tucker P, Zaninelli R, Yehuda R, Ruggiero L, Dillingham K, Pitts CD. Paroxetine in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62(11): 860-868.
61. Tulloch IF, Johnson AM. The pharmacologic profile of paroxétine, a new selective serotonin reuptake inhibitor. *J. Clin. Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 7-12.
62. Von Bahr C, Movin G, Nordin C, Liden A, Hammarlund-Udenaes M, Hedberg A, *et al*. Plasma levels of thioridazine and metabolites are influenced by the debrisoquin hydroxylation phenotype. *Clin Pharmacol Ther*. 1991; 49(3): 234-240.
63. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, *et al*. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics*. 2000 Jan; 14-20.

64. Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51(5): 355-364.
65. Monographie de produit de Paxil[®], GlaxoSmithKline Inc. (Canada), Date de la révision : le 2 novembre 2016. Numéro de contrôle 195493.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr MYLAN-PAROXETINE
Comprimés de paroxétine, USP
10 mg, 20 mg et 30 mg

Paroxétine (comme chlorhydrate de paroxétine solvate isopropyle)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de MYLAN-PAROXETINE pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MYLAN-PAROXETINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire ces renseignements avant de commencer à prendre votre médicament, même si vous avez déjà pris MYLAN-PAROXETINE auparavant. Conservez ce dépliant avec votre médicament au cas où vous auriez besoin de le lire de nouveau.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

MYLAN-PAROXETINE vous a été prescrit par votre médecin pour soulager vos symptômes de :

- dépression (sentiment de tristesse, modification de l'appétit ou du poids, difficulté à se concentrer ou à dormir, fatigue, maux de tête, courbatures et douleurs inexplicables),
- crises de panique,
- phobie sociale (trouble de l'anxiété sociale) – évitement et/ou peur des situations sociales,
- anxiété ou nervosité généralisée,
- trouble obsessionnel-compulsif (pensée, sentiment, idée ou sensation récurrent et dérangent; comportement récurrent ou pensées ou actions indésirables), ou
- état de stress post-traumatique (anxiété à la suite d'un événement traumatisant, par exemple un accident de voiture, une agression physique, une catastrophe naturelle, comme un tremblement de terre).

Les effets de ce médicament :

MYLAN-PAROXETINE appartient à la famille des médicaments appelés inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine. On croit que MYLAN-PAROXETINE agit en augmentant les concentrations d'une substance chimique dans le cerveau, la sérotonine (5-hydroxytryptamine).

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas MYLAN-PAROXETINE si

- vous êtes allergique à ce produit ou à l'un de ses ingrédients (voir la liste des ingrédients à la fin de cette section).
- vous prenez actuellement, ou avez pris récemment, un antidépresseur de la famille des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) (p. ex., sulfate de phénelzine, moclobémide) ou du linézolide, un antibiotique inhibiteur de la MAO.

- vous prenez actuellement, ou avez pris récemment, de la thioridazine ou du pimozide.

L'ingrédient médicamenteux est :

Paroxétine sous forme de chlorhydrate de paroxétine, solvate isopropyle.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les ingrédients non médicinaux du produit sont : hydrogénophosphate de calcium anhydre, glycolate d'amidon sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, talc purifié, copolymère de méthacrylate de diméthyle.

Composition de teinture : les comprimés à **10 mg** contiennent - jaune n° 6, jaune D&C n° 10 et bleu n° 2; les comprimés à **20 mg** contiennent - rouge n° 40, bleu n° 1, rouge D&C n° 27 et bleu n° 2; les comprimés à **30 mg** contiennent - bleu n° 2, rouge n° 40 et bleu n° 1.

La présentation :

MYLAN-PAROXETINE est offert sous forme de comprimé jaune à 10 mg, de comprimé rose à 20 mg et de comprimé bleu à 30 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Durant le traitement par ce type de médicaments, vous devez maintenir une bonne communication avec votre médecin traitant et lui dire comment vous vous sentez.

MYLAN-PAROXETINE ne doit pas être employé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Changements sur le plan des sentiments et du comportement :

Il est important que vous ayez une bonne communication avec votre médecin sur la façon dont vous vous sentez. Il peut également s'avérer utile de discuter de vos sentiments et de votre traitement avec un ami ou un proche qui pourra vous indiquer s'il croit que votre état s'aggrave.

Certains patients peuvent se sentir plus mal lorsqu'ils entreprennent un traitement à l'aide de médicaments comme MYLAN-PAROXETINE ou qu'ils en modifient la dose. Vous pourriez vous sentir plus anxieux ou avoir des idées d'automutilation ou d'actes visant à blesser autrui, surtout si vous avez déjà eu envie de vous faire du mal par le passé. Ces changements émotionnels peuvent se produire chez les patients qui prennent des médicaments comme MYLAN-PAROXETINE peu importe la maladie dont ils souffrent ou l'âge qu'ils ont, bien que cela puisse être plus fréquent chez les patients âgés de 18 à 24 ans. Le cas échéant, consultez votre médecin immédiatement. Ne cessez pas de prendre MYLAN-PAROXETINE de votre propre chef.

Si vous êtes une personne âgée ou encore si vous souffrez d'ostéoporose ou présentez d'autres facteurs de risque importants de fractures, la prise de **MYLAN-PAROXETINE** peut accroître le risque de fractures. Vous devez être particulièrement prudent afin d'éviter les chutes surtout si vous avez des étourdissements ou si votre pression artérielle est basse.

Des médicaments comme **MYLAN-PAROXETINE** peuvent affecter votre sperme. La fertilité pourrait donc être réduite chez certains hommes pendant le traitement par **MYLAN-PAROXETINE**.

AVANT d'utiliser MYLAN-PAROXETINE, vous devez signaler à votre médecin ou à votre pharmacien :

- toutes vos maladies, y compris vos antécédents de convulsions, de maladie du foie ou des reins, de trouble cardiaque ou de saignement anormal;
- tous les médicaments (délivrés sur ordonnance ou non) que vous prenez, ou que vous avez pris récemment, surtout s'il s'agit d'un antidépresseur inhibiteur de la monoamine oxydase (comme le sulfate de phénelzine ou le moclobémide) ou d'un autre antidépresseur, de la thioridazine, du pimozide, d'un médicament visant à prévenir les convulsions (anticonvulsivant), d'un médicament contre la maladie de Parkinson ou d'un médicament renfermant du tryptophane;
- si vous avez déjà eu une réaction allergique à des médicaments, à des aliments, etc.;
- les produits naturels ou à base de plantes médicinales que vous prenez (le millepertuis, par exemple);
- si vous êtes enceinte, si vous songez à le devenir ou si vous allaitez;
- votre consommation d'alcool ou de drogues illicites, ou des deux;
- si vous conduisez un véhicule ou effectuez des tâches dangereuses dans le cadre de votre travail.
- si vous avez eu une fracture récemment ou si on vous a dit que vous souffrez d'ostéoporose ou que vous présentez des facteurs de risque d'ostéoporose;
- si vous avez un trouble de la coagulation du sang (saignement) ou si on vous a dit que votre nombre de plaquettes est bas.

Effets sur la grossesse et les nouveau-nés

Comme il est mentionné ci-dessus, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre quelque médicament que ce soit, y compris la **MYLAN-PAROXETINE**. **Si vous prenez déjà la paroxétine et que vous venez d'apprendre que vous êtes enceinte, vous devez consulter votre médecin immédiatement. Vous devez également parler avec votre médecin si vous prévoyez devenir enceinte.**

Prise de MYLAN-PAROXETINE au début de la grossesse

Certaines études laissent supposer un risque accru de malformations congénitales, particulièrement de malformations cardiaques, chez les nouveau-nés dont la mère a pris de la paroxétine durant les premiers mois de la grossesse. Ces études ont révélé qu'environ 2 nouveau-nés sur 100 (2 %) dont la mère avait reçu de la paroxétine en début de grossesse avaient une malformation cardiaque, alors que le taux normal dans la population en général est de 1 nouveau-né sur 100 (1 %). De plus, dans les cas où la paroxétine avait été employé, on fait état de naissances prématurées, bien qu'on ne sache pas si ces cas de prématurité sont attribuables à l'emploi de la paroxétine

Prise de la MYLAN-PAROXETINE plus tard dans la grossesse
Complications possibles à la naissance (secondaires à la prise d'un antidépresseur récent, y compris MYLAN-PAROXETINE) :

Des rapports de pharmacovigilance font état de complications à la naissance commandant une prolongation de l'hospitalisation, une respiration assistée et le gavage, chez certains nouveau-nés dont la mère avait pris un ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) ou d'autres antidépresseurs récents durant la grossesse. Parmi les symptômes signalés, citons des difficultés à nourrir l'enfant, des problèmes respiratoires, des convulsions, des muscles tendus ou trop relâchés, l'énervement et des pleurs constants.

Dans la plupart des cas, la mère avait pris un antidépresseur récent durant le troisième trimestre de sa grossesse. Ces symptômes correspondent à un effet indésirable direct de l'antidépresseur sur le bébé ou peut-être à un syndrome causé par l'arrêt brusque du médicament. Normalement, ces symptômes se résorbent avec le temps. Cependant, si votre enfant manifeste un de ces symptômes, communiquez avec votre médecin dans les plus brefs délais.

Hypertension artérielle pulmonaire persistante et antidépresseurs récents, y compris MYLAN-PAROXETINE :

Des renseignements préliminaires laissent entendre que l'emploi des ISRS durant la deuxième moitié de la grossesse pourrait être associé à un taux accru d'une maladie pulmonaire grave (hypertension artérielle pulmonaire persistante), qui entraîne des difficultés respiratoires chez les nouveau-nés peu après la naissance. Selon l'étude, les enfants souffrant de ce trouble à la naissance ont été 6 fois plus susceptibles que les bébés en santé d'avoir été exposés à des ISRS. Dans la population générale, la fréquence de l'hypertension artérielle pulmonaire persistante est d'environ 1-2 par 1000 nouveau-nés.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez un ISRS ou un antidépresseur récent, vous devez discuter avec votre médecin des risques et des avantages liés aux diverses options thérapeutiques. Il est important que vous n'arrétiez PAS de prendre ces médicaments sans consulter d'abord votre médecin. Consultez la section **PROCÉDURES À SUIVRE CONCERNANT LES EFFETS SECONDAIRES** pour de plus amples renseignements.

Glaucome à angle fermé :

Paroxétine peut provoquer une crise aiguë de glaucome. Un examen des yeux effectué avant la prise de **MYLAN-PAROXETINE** pourrait permettre d'établir si vous êtes exposé à un risque de glaucome à angle fermé. Consultez immédiatement un médecin si vous éprouvez :

- une douleur oculaire
- des altérations de la vue
- une enflure ou une rougeur des yeux ou dans la région de l'oeil

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

N'employez pas MYLAN-PAROXETINE si vous prenez, ou avez pris récemment, des inhibiteurs de la monoamine oxydase, de la thioridazine ou du pimozide.

Vous devez informer votre médecin si vous prenez, ou avez pris récemment, des médicaments (médicament d'ordonnance, en vente libre ou produits naturels ou à base de plantes médicinales), particulièrement les suivants :

- les autres antidépresseurs, tels que les ISRS et certains antidépresseurs tricycliques;
- les autres médicaments affectant la sérotonine, comme le lithium, le linézolide, le tramadol, le tryptophane, le millepertuis et les triptans employés dans le traitement de la migraine;
- certains médicaments utilisés pour traiter la douleur comme le fentanyl (utilisé en anesthésie ou pour traiter la douleur chronique), le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine;
- le tamoxifène, qui est utilisé pour traiter le cancer du sein ou les troubles de la fertilité;
- certains médicaments employés pour traiter les patients ayant des battements cardiaques irréguliers (arythmies);
- certains agents utilisés pour le traitement de la schizophrénie;
- certains médicaments destinés au traitement de la dépression bipolaire, comme le lithium;
- une association de fosampnénavir et de ritonavir, utilisée pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH);
- la procyclidine, employée pour traiter la maladie de Parkinson ou d'autres troubles du mouvement;
- le métoprolol, destiné au traitement de l'hypertension artérielle et de l'angine;
- certains médicaments pouvant affecter la coagulation du sang et augmenter les saignements, comme les anticoagulants oraux (p. ex., la warfarine, le dabigatran), l'acide acétylsalicylique (p. ex. l'aspirine) et d'autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens (p. ex., l'ibuprofène);
- certains médicaments destinés au traitement de l'épilepsie;
- de façon générale, la consommation de boissons alcoolisées doit être réduite au minimum ou évitée complètement pendant le traitement à MYLAN-PAROXETINE.
- certains médicaments utilisés pour soulager la toux comme le dextrométhorphan.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

- Il est très important que vous preniez MYLAN-PAROXETINE exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. En général, les gens prennent entre 20 mg et 40 mg de MYLAN-PAROXETINE par jour pour le traitement de la dépression, du trouble obsessionnel-compulsif, du

trouble panique, de la phobie sociale, de l'anxiété généralisée ou de l'état de stress post-traumatique, bien que le traitement du trouble panique puisse commencer à raison de 10 mg par jour.

- Prenez les comprimés le matin, de préférence avec des aliments. Avalez-les tout rond avec de l'eau, sans les mâcher.
- Vous devez continuer de prendre votre médicament même si vous ne vous sentez pas mieux, car il faut parfois quelques semaines avant que MYLAN-PAROXETINE n'agisse.
- Poursuivez votre traitement selon les directives, jusqu'à ce que votre médecin vous dise de l'arrêter.
- Vous devez consulter votre médecin avant d'arrêter de prendre votre médicament par vous-même.

N'oubliez pas : Ce médicament a été prescrit pour vous. Ne le donnez à personne d'autre, car cette personne pourrait manifester des effets indésirables pouvant être graves.

Oubli d'une dose :

Si vous oubliez de prendre votre comprimé un matin, prenez-le dès que vous constatez cet oubli. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle le lendemain matin et ainsi de suite. N'essayez pas de compenser une dose oubliée en prenant une double dose.

Surdose :

Si vous avez pris un grand nombre de comprimés à la fois, communiquez immédiatement avec votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus près de chez vous, même si vous vous sentez bien. Montrez le contenant de comprimés au médecin.

Si vous croyez avoir pris trop de MYLAN-PAROXETINE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, MYLAN-PAROXETINE peut entraîner des effets secondaires. Mais vous pourriez ne pas en éprouver du tout. Chez la plupart des patients, les effets secondaires sont le plus souvent mineurs et temporaires. Cependant, certains peuvent être graves ou encore liés à la dose. Consultez votre médecin si vous manifestez ces effets indésirables ou d'autres, car il faudra peut-être ajuster la dose.

Si vous manifestez une réaction allergique (y compris éruption cutanée, urticaire, enflure, difficulté à respirer) ou des effets secondaires sévères ou inhabituels, cessez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin.

Les effets secondaires les plus courants de MYLAN-PAROXETINE sont les suivants :

- nausées/vomissements
- bouche sèche
- somnolence

- faiblesse
- étourdissements
- transpiration
- nervosité
- agitation
- vision trouble
- troubles du sommeil
- gain de poids
- problèmes sexuels
- Même si les troubles psychiatriques sont souvent associés à une baisse de la libido, de la satisfaction sexuelle et de la qualité des rapports sexuels, le traitement à l'aide de ce médicament peut aggraver davantage ces paramètres.

Une baisse de l'appétit, la constipation, la diarrhée, des rêves anormaux (y compris les cauchemars), des maux de tête et des troubles menstruels (y compris règles abondantes, saignements entre les règles et absence de règles) sont aussi possibles.

Habituellement, MYLAN-PAROXETINE ne nuit pas aux activités quotidiennes des gens, mais certains patients ont sommeil quand ils le prennent. Si tel est votre cas, vous ne devez pas conduire ni faire fonctionner de machines.

MYLAN-PAROXETINE peut entraîner une augmentation des taux de cholestérol chez certains patients.

Symptômes liés à l'arrêt du traitement

Consultez votre médecin avant de cesser de prendre MYLAN-PAROXETINE ou d'en réduire la dose. Divers symptômes, notamment étourdissements, sensation de tête légère, nausées, vomissements, agitation ou nervosité, anxiété, transpiration, maux de tête, troubles du sommeil et sensations de choc électrique et acouphènes (bourdonnement, chuintement, sifflement, tintement et autres bruits persistants dans les oreilles), ont été signalés après l'arrêt du traitement à MYLAN-PAROXETINE ou une réduction de la dose. De tels symptômes peuvent aussi se manifester si vous oubliez une dose. Normalement, ces symptômes disparaissent d'eux-mêmes. Si des symptômes comme ceux énumérés ou d'autres surviennent, informez-en immédiatement votre médecin. Il se peut qu'il doive ajuster la posologie de MYLAN-PAROXETINE pour soulager les symptômes. Consultez également la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour de plus amples renseignements.

Effets sur les nouveau-nés

Certains nouveau-nés dont la mère avait pris un ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) ou un antidépresseur récent, comme MYLAN-PAROXETINE, durant la grossesse ont présenté des symptômes comme les suivants : difficultés à nourrir l'enfant et/ou difficulté à respirer, énervement et pleurs constants. Si votre enfant manifeste un de ces symptômes, communiquez le plus rapidement possible avec votre médecin. Consultez aussi la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour de plus amples renseignements.

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE. | | | | |
|---|--|--|-------------------|---|
| Effet/Symptôme | | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | | Seulement dans les cas graves | Dans tous les cas | |
| Peu fréquent | Hallucinations [visions ou sons étranges] | | ✓ | |
| Peu fréquent | Mouvements incontrôlables du corps ou du visage | | ✓ | |
| Peu fréquent | Incapacité d'uriner ou perte de la maîtrise de la vessie (incontinence urinaire) | | ✓ | |
| Peu fréquent | Pupilles dilatées | | ✓ | |
| Peu fréquent | Pression artérielle basse (pouvant causer étourdissements, sensation de tête légère ou perte de conscience lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout) | | ✓ | |
| Peu fréquent | Faible nombre de plaquettes [ecchymoses ou saignements inhabituels de la peau ou d'autres régions] | | ✓ | |
| Rare | Réactions allergiques sévères [éruption cutanée s'accompagnant de rougeur et de bosses, urticaire, démangeaisons, enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté | | | ✓ |

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.

| Effet/Symptôme | | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
|----------------|---|--|-------------------|---|
| | | Seulement dans les cas graves | Dans tous les cas | |
| | à respirer, respiration sifflante, essoufflement, éruptions cutanées, collapsus ou perte de conscience] | | | |
| Rare | Réactions allergiques (éruption cutanée seulement) | | ✓ | |
| Rare | Faible taux de sodium dans le sang [symptômes de fatigue, faiblesse, confusion combinés à des muscles douloureux, raides ou non coordonnés] | | ✓ | |
| Rare | Akathisie [sensation d'agitation et incapacité de rester assis ou debout sans bouger] | | ✓ | |
| Rare | Manie [comportement et pensées hyperactifs] | | ✓ | |
| Rare | Convulsions [perte de conscience s'accompagnant de tremblements incontrôlables (« crise »)] | | | ✓ |
| Rare | Syndrome des jambes sans repos (envie irrépressible de | | ✓ | |

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.

| Effet/Symptôme | | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
|----------------|--|--|-------------------|---|
| | | Seulement dans les cas graves | Dans tous les cas | |
| | bouger les jambes) | | | |
| Rare | Glaucome à angle fermé [douleur aux yeux, changements de la vision et enflure ou rougeur des yeux ou dans la région de l'oeil] | | | ✓ |
| Rare | Sécrétion anormale de lait (par les seins) chez les hommes et les femmes | | ✓ | |
| Rare | Sensibilité accrue de la peau au soleil | ✓ | | |
| Rare | Enflure des mains, des chevilles ou des pieds | | ✓ | |
| Rare | Troubles menstruels (y compris règles abondantes, saignements entre les règles et absence de règles) | | ✓ | |
| Très rare | Syndrome sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques [combinaison de la plupart ou de la totalité des symptômes suivants : confusion, agitation, | | | |

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE. | | | | |
|---|---|--|-------------------|---|
| Effet/Symptôme | | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | | Seulement dans les cas graves | Dans tous les cas | |
| | transpiration, tremblements, frissons, forte fièvre, hallucinations, réflexe soudain des muscles (secousse), raideur musculaire, grande agitation ou irritabilité, battements du coeur rapides]. La gravité des symptômes peut augmenter, menant à une perte de conscience. | | | ✓ |
| Très rare | Augmentation de la pression dans les yeux [symptômes de douleur aux yeux et de vision trouble] | | ✓ | |
| Très rare | Saignements gastro-intestinaux [vomissements de sang ou présence de sang dans les selles] | | | ✓ |
| Très rare | Trouble du foie [symptômes comprenant nausées, vomissements, perte d'appétit avec démangeaisons, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée] | | ✓ | |
| Très | Une éruption | | | |

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE. | | | | |
|---|---|--|-------------------|---|
| Effet/Symptôme | | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | | Seulement dans les cas graves | Dans tous les cas | |
| rare | cutanée étendue et sévère s'accompagnant d'ampoules et de peau qui pèle et souvent d'ulcères ou de douleur dans la bouche ou les yeux | | | ✓ |
| Très rare | Éruption cutanée pouvant prendre la forme d'ampoules et ressembler à de petites cibles (taches foncées au centre entourées d'une région plus pâle et d'un cercle foncé autour) appelée <i>érythème polymorphe</i> | | | ✓ |
| Consulter la section Mises en garde et précautions | -Changements sur le plan des sentiments ou du comportement (colère, anxiété, pensées suicidaires ou violentes) -Pensées de mort ou de suicide | | ✓ | |
| | | | | ✓ |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires inattendus pendant votre traitement par MYLAN-PAROXÉTINE.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Gardez tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez le médicament au sec à la température ambiante (de 15 à 30 °C).
- Tenez le contenant bien fermé.
- Si votre médecin vous demande d'arrêter de prendre MYLAN-PAROXETINE, veuillez retourner les quantités restantes à votre pharmacien.

Date de révision : Le 31 janvier 2017



Mylan Pharmaceuticals ULC
 Etobicoke, ON M8Z 2S6
 1-800-575-1379
 www.mylan.ca

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale :
 Programme Canada Vigilance
 Santé Canada
 Indice de l'adresse : 1908C
 Ottawa (Ontario)
 K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca.

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.