

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrPAXIL CR

comprimés de paroxétine à libération contrôlée

12,5, 25 et 37,5 mg de paroxétine (sous forme de chlorhydrate de paroxétine)

Inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de révision :
18 juin 2020

Numéro de contrôle : 237155

©2020 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.
Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.

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	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	32
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	37
SURDOSAGE.....	40
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	41
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	45
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	45
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	46
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	46
ESSAIS CLINIQUES	47
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	49
TOXICOLOGIE	51
RÉFÉRENCES	53
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	58

PAXIL CR

comprimés de paroxétine à libération contrôlée

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 à libération contrôlée à 12,5, 25 et 37,5 mg	<p>Ce produit contient du lactose monohydraté. Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : silice colloïdale, béménate de glycéryle, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique de type C, polyéthylène glycol, polysorbate 80, polyvinylpyrrolidone, laurylsulfate de sodium, talc, dioxyde de titane, citrate d'éthyle.</p> <p>Les comprimés PAXIL CR à 12,5 mg contiennent également les ingrédients suivants : laque d'aluminium D&C jaune n° 10, laque d'aluminium FD&C jaune n° 6 et oxyde de fer jaune. Les comprimés PAXIL CR à 25 mg contiennent également les ingrédients suivants : laque d'aluminium D&C rouge n° 30 et oxyde de fer rouge.</p> <p>Les comprimés PAXIL CR à 37,5 mg contiennent également les ingrédients suivants : laque d'aluminium FD&C bleu n° 2 et oxyde de fer jaune.</p>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

Dépression

PAXIL CR (chlorhydrate de paroxétine) est indiqué pour le soulagement symptomatique du trouble dépressif majeur.

PAXIL CR n'a pas fait l'objet d'évaluation systématique au-delà de 12 semaines dans le cadre des essais cliniques comparatifs, toutefois, un essai contrôlé par placebo a montré que le chlorhydrate de paroxétine à libération immédiate permettait de maintenir une réponse au traitement

antidépresseur pendant au moins 6 mois (voir la section ESSAIS CLINIQUES). Le médecin qui décide de recourir à PAXIL CR pendant une période prolongée doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du médicament chez son patient.

Trouble panique

PAXIL CR 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

PAXIL CR 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.

Trouble dysphorique prémenstruel

PAXIL CR est indiqué pour le traitement symptomatique du trouble dysphorique prémenstruel (TDP). L'efficacité de PAXIL CR dans le traitement de cette affection a été établie dans trois études cliniques contrôlées par placebo (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

Selon le DSM-IV, les principales caractéristiques du TDP comprennent l'humeur dépressive marquée, l'anxiété ou la tension, la labilité affective et la colère ou une irritabilité persistante. Les autres caractéristiques englobent une diminution de l'intérêt pour les activités habituelles, des difficultés de concentration, un manque d'énergie, une modification de l'appétit ou du sommeil et un sentiment de perte de contrôle. Parmi les symptômes physiques associés au TDP, citons la sensibilité des seins, les céphalées, les douleurs musculaires et articulaires, le ballonnement et le gain de poids. Ces symptômes se manifestent régulièrement, lors de la plupart des cycles menstruels, durant la phase lutéale et disparaissent quelques jours après le début des menstruations. Ce trouble entrave de façon marquée le travail ou l'école, les activités sociales habituelles et les relations interpersonnelles. De façon générale, les symptômes sont comparables sur le plan de l'intensité (mais pas sur celui de la durée) à ceux d'un épisode de dépression majeure. Il faut confirmer la présence d'une configuration cyclique des symptômes par une évaluation prospective

quotidienne des symptômes pendant au moins deux mois consécutifs. On estime qu'au moins 75 % des femmes signalent des changements prémenstruels mineurs ou isolés. Cependant, seulement 3 à 5 % des femmes présentent des symptômes pouvant répondre aux critères du TDP. Au moment du diagnostic, le médecin doit prendre soin d'écarter les autres troubles thymiques cycliques pouvant être exacerbés par un traitement antidépresseur.

Emploi à long terme de PAXIL CR

L'efficacité de PAXIL CR dans le traitement à long terme (c'est-à-dire pendant plus de 12 semaines dans le cas de la dépression, du trouble panique et de la phobie sociale et plus de trois cycles menstruels dans le cas du trouble dysphorique prémenstruel), n'a pas encore été établie dans des essais contrôlés portant sur la dépression, le trouble panique, la phobie sociale ou le trouble dysphorique prémenstruel. Par conséquent, le médecin qui décide de prescrire PAXIL CR 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).

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 le plan 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)

PAXIL CR 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 : PAXIL CR (chlorhydrate de paroxétine) 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, PAXIL CR ne doit pas être employé 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 méthylthioninium (bleu de méthylène)] ni dans les deux semaines après la fin d'un traitement par un IMAO. Après ce délai, le traitement par PAXIL CR 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 PAXIL CR 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, PAXIL CR ne doit pas être administré en association avec la thioridazine ni dans les deux semaines après la fin d'un traitement par la thioridazine. Un délai d'au moins deux semaines après l'arrêt du traitement par PAXIL CR s'impose aussi avant de commencer un traitement par la thioridazine.

Pimozide : L'utilisation concomitante de PAXIL CR 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 sévères, 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 PAXIL CR 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 par PAXIL CR

Il convient de surveiller les patients en cas d'arrêt du traitement en raison des symptômes qui peuvent alors survenir (p. ex., étourdissements, troubles du sommeil incluant rêves anormaux, perturbations sensorielles [y compris paresthésies, 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 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 les sections EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Traitement par PAXIL CR 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 PAXIL CR, on doit envisager de recourir à d'autres options thérapeutiques. Le médecin doit poursuivre le traitement par PAXIL CR chez une patiente donnée seulement si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques éventuels. Chez les femmes qui veulent devenir enceintes 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 PAXIL CR, 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 PAXIL CR durant le troisième trimestre (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières – Traitement des femmes enceintes).

Dysfonction sexuelle

Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) peuvent causer des symptômes de dysfonction sexuelle (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Dysfonction sexuelle associée aux ISRS chez les hommes et les femmes). On doit informer les patients que des cas de dysfonction sexuelle prolongée où les symptômes ont persisté malgré l'arrêt du traitement ont été signalés chez des patients traités par un ISRS.

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

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 PAXIL CR 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 PAXIL CR 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 PAXIL CR. 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 PAXIL CR, 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.

Sont présentées ci-dessous des précautions additionnelles.

Carcinogenèse et mutagenèse

Voir les données sur les animaux dans la section TOXICOLOGIE.

Cardiovasculaire

PAXIL CR et PAXIL à libération immédiate n'ont 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 PAXIL CR ou PAXIL à libération immédiate chez les patients atteints de certaines maladies concomitantes générales est limitée. La prudence est de rigueur si on prescrit PAXIL CR à des patients présentant une maladie ou anomalie susceptible de modifier le métabolisme ou les réponses hémodynamiques.

Risque de dépendance

Ni PAXIL CR ni PAXIL à libération immédiate n'ont 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 PAXIL CR.

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 PAXIL CR, 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 PAXIL CR.

On doit mettre en garde les patients au sujet du risque de saignement associé à l'emploi concomitant de PAXIL CR 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., thrombocytopénie) (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Atteinte hépatique : Selon les études sur les paramètres pharmacocinétiques de PAXIL à libération immédiate, une demi-vie d'élimination prolongée et des concentrations plasmatiques accrues sont à prévoir chez les patients présentant une atteinte hépatique significative sur le plan clinique.

L'administration de PAXIL CR 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).

Immunitaire

Hypersensibilité : L'enrobage du comprimé à libération contrôlée à 12,5 mg contient la laque jaune soleil (laque d'aluminium FD&C jaune n° 6), un colorant azoïque pouvant causer des réactions de type allergique.

Neurologique

Épilepsie : À l'exemple d'autres antidépresseurs, PAXIL CR 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 PAXIL à libération immédiate. 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 PAXIL CR, 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 PAXIL CR si le patient manifeste plusieurs symptômes, notamment

l'hyperthermie, la rigidité, la myoclonie, l'instabilité autonome s'accompagnant de fluctuations rapides possibles 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, PAXIL CR ne doit pas être employé 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 administré avec prudence chez les patients prenant d'autres médicaments sérotoninergiques (p. ex., triptans, lithium, tramadol, millepertuis, majorité des antidépresseurs tricycliques) ou des neuroleptiques/antipsychotiques (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Ophthalmologique

Glaucome à angle fermé : À l'instar d'autres antidépresseurs, PAXIL CR 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 PAXIL 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 étroite surveillance 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 PAXIL CR 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 PAXIL à libération immédiate 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, PAXIL CR doit être utilisé 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 PAXIL CR 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 PAXIL à libération immédiate. La majorité des cas sont survenus chez des sujets âgés, et chez certains qui prenaient des diurétiques ou qui présentaient une hypovolémie quelconque.

Atteinte rénale : PAXIL CR étant métabolisé 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 des 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

Dysfonction sexuelle : Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dysfonction sexuelle.

Qualité du sperme : Certaines études cliniques ont montré que les ISRS (y compris PAXIL) 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 malformations 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 PAXIL CR - femmes enceintes ou prévoyant le devenir :

Si une patiente devient enceinte alors qu'elle suit un traitement par PAXIL CR, ou si elle prévoit le devenir, elle doit être informée du risque accru actuellement estimé que court l'enfant à naître exposé à PAXIL CR 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 PAXIL CR 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 PAXIL CR, 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 par PAXIL CR; 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 enceintes 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 PAXIL CR, 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 PAXIL CR 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).

Des rapports postcommercialisation font état de naissances prématurées chez des femmes traitées par la paroxétine ou d'autres ISRS durant leur grossesse. On n'a pas établi de lien causal entre la prise de PAXIL CR et la survenue des ces événements.

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 PAXIL CR) 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 PAXIL CR 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 PAXIL CR 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 PAXIL à libération immédiate (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.

Une étude comparative expressément centrée sur des patients âgés (> 60 ans) déprimés a montré l'innocuité et l'efficacité de PAXIL CR (12,5 à 50 mg par jour) dans le traitement de la dépression chez ces sujets (voir les sections ESSAIS CLINIQUES et EFFETS INDÉSIRABLES, [Tableau 2](#)). 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 laboratoire – 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

Dépression

Les effets indésirables associés à l'usage de PAXIL CR le plus fréquemment observés dans deux études regroupées (fréquence de 5,0 % ou plus, et fréquence au moins deux fois plus élevée chez les sujets sous PAXIL CR que chez ceux sous placebo, d'après le tableau 1 ci-dessous) ont été les suivants : éjaculation anormale, vision anormale, constipation, baisse de la libido, diarrhée, étourdissements, troubles gynécologiques, nausées, somnolence, transpiration, traumatisme, tremblements et bâillements.

Selon les mêmes critères, les effets indésirables associés à l'usage de PAXIL CR dans une étude menée chez des sujets âgés déprimés ont été les suivants : éjaculation anormale, constipation, baisse de l'appétit, xérostomie, impuissance, infection, baisse de la libido, transpiration et tremblements.

Trouble panique

Dans les études regroupées portant sur le trouble panique, les effets indésirables répondant aux critères susmentionnés ont été les suivants : éjaculation anormale, somnolence, impuissance, baisse de la libido, tremblements, transpiration et troubles gynécologiques (généralement anorgasme ou difficulté à atteindre l'orgasme).

Phobie sociale

Les effets indésirables le plus souvent observés chez les patients prenant PAXIL CR (fréquence d'au moins 5 % et fréquence au moins deux fois plus élevée chez les patients sous PAXIL CR que chez ceux sous placebo, d'après le [Tableau 4](#) ci-dessous) dans l'étude sur la phobie sociale ont été les nausées, l'asthénie, l'éjaculation anormale, la transpiration, la somnolence, l'impuissance, l'insomnie et la baisse de la libido.

Trouble dysphorique prémenstruel

Les effets indésirables le plus fréquemment observés chez les patientes prenant PAXIL CR, que ce soit en traitement continu ou en traitement durant la phase lutéale, (fréquence de 5,0 % ou plus et fréquence au moins deux fois plus élevée chez les patientes sous PAXIL CR que chez celles sous placebo, d'après le [Tableau 5](#) ci-dessous) ont été les nausées, l'asthénie, la baisse de la libido, la somnolence, l'insomnie, les troubles gynécologiques, la transpiration, les étourdissements, la diarrhée et la constipation.

Lors de l'essai sur le TDP portant sur l'administration de PAXIL CR à raison de 12,5 ou de 25 mg/jour pendant la phase lutéale (limitée aux deux semaines précédant le début des menstruations) pendant 3 cycles menstruels consécutifs, les effets indésirables ont été évalués durant les 14 premiers jours de chaque phase sans prise du médicament. Lorsqu'on a regroupé les trois phases sans prise du médicament, les effets indésirables suivants ont été notés à une fréquence de 2 % ou plus chez les patientes prenant PAXIL CR et à une fréquence au moins deux fois plus élevée que chez les patientes prenant le placebo : infection (5,3 vs 2,5 %), dépression (2,8 vs 0,8 %) insomnie (2,4 vs 0,8 %), sinusite (2,4 vs 0 %) et asthénie (2,0 vs 0,8 %).

Effets indésirables menant à l'arrêt du traitement

Les renseignements qui figurent dans la section EFFETS INDÉSIRABLES sous la rubrique Effets indésirables menant à l'arrêt du traitement sont fondés sur les données de sept études cliniques de courte durée contrôlées par placebo. Trois de ces études ont été menées chez des sujets souffrant de dépression, trois autres chez des sujets souffrant de trouble panique et une chez des sujets atteints de phobie sociale. Deux des études portant sur la dépression, auxquelles ont participé des sujets âgés de 18 à 65 ans, ont été regroupées. Les données de la troisième étude sur la dépression, centrée sur des sujets âgés (60 à 88 ans), sont présentées séparément, tout comme celles des études sur le trouble panique et celles de l'étude sur la phobie sociale. Des renseignements sur d'autres effets indésirables associés à PAXIL CR et au chlorhydrate de paroxétine sous forme de préparation à libération immédiate sont présentés sous une rubrique distincte (voir la section AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS).

Dépression

Dix pour cent (21/212) des patients sous PAXIL CR ont cessé leur traitement en raison d'un effet indésirable dans deux études regroupées menées chez des patients déprimés. Les effets suivants font partie de ceux qui étaient associés le plus fréquemment (≥ 1 %) à l'arrêt du traitement et qui étaient considérés comme liés au médicament (soit les effets associés à un taux d'abandon environ deux fois plus élevé, au moins, chez les sujets sous PAXIL CR que chez ceux sous placebo) :

	PAXIL CR (n = 212)	Placebo (n = 211)
Nausées	3,7 %	0,5 %
Asthénie	1,9 %	0,5 %
Étourdissements	1,4 %	0,0 %
Somnolence	1,4 %	0,0 %

Dans une étude contrôlée par placebo réalisée chez des sujets âgés souffrant de dépression, 13 % (13/104) des sujets sous PAXIL CR ont cessé leur traitement en raison d'un effet indésirable. Les effets suivants font partie de ceux qui répondaient aux critères susmentionnés :

	PAXIL CR (n = 104)	Placebo (n = 109)
Nausées	2,9 %	0,0 %
Céphalées	1,9 %	0,9 %
Dépression	1,9 %	0,0 %
Valeurs de la fonction hépatique anormales	1,9 %	0,0 %

Trouble panique

Onze pour cent (50/444) des sujets sous PAXIL CR ont cessé leur traitement en raison d'un effet indésirable dans les études portant sur le trouble panique. Les effets suivants font partie de ceux qui répondaient aux critères susmentionnés :

	PAXIL CR (n = 444)	Placebo (n = 445)
Nausées	2,9 %	0,4 %
Insomnie	1,8 %	0,0 %
Céphalées	1,4 %	0,2 %
Asthénie	1,1 %	0,0 %

Phobie sociale

Trois pour cent (5/186) des sujets sous PAXIL CR ayant participé à l'étude sur la phobie sociale ont abandonné le traitement en raison d'une manifestation indésirable. Les effets suivants répondaient aux critères susmentionnés :

	PAXIL CR (n = 186)	Placebo (n = 184)
Nausées	2,2 %	0,5 %
Céphalées	1,6 %	0,5 %
Diarrhée	1,1 %	0,5 %

Trouble dysphorique prémenstruel

Lors des études sur le TDP, 13 % (88/681) et 9 % (34/366) des patientes ayant reçu PAXIL CR en administration continue et en administration pendant la phase lutéale, respectivement, ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable.

Les effets indésirables les plus courants (> 1 %) associés à l'abandon et jugés comme étant liés au médicament (c.-à-d., les effets pour lesquels le taux d'abandon était au moins deux fois plus élevé environ chez les patientes prenant PAXIL CR que chez celles prenant le placebo) comprenaient les suivants :

	Administration continue			Administration intermittente		
	PAXIL CR 25 mg (n = 348)	PAXIL CR 12,5 mg (n = 333)	Placebo (n = 349)	PAXIL CR 25 mg (n = 116)	PAXIL CR 12,5 mg (n = 130)	Placebo (n = 120)
TOTAL	15 %	9,9 %	6,3 %	5,2 %	5,4 %	0,0 %
Nausées*	6,0 %	2,4 %	0,9 %	3,4 %	2,3 %	0,0 %
Asthénie	4,9 %	3,0 %	1,4 %	0,9 %	1,5 %	0,0 %
Somnolence*	4,3 %	1,8 %	0,3 %	-	-	-
Insomnie	2,3 %	1,5 %	0,0 %	1,7 %	3,1 %	0,0 %
Difficulté de concentration*	2,0 %	0,6 %	0,3 %	-	-	-
Xérostomie*	2,0 %	0,6 %	0,3 %	-	-	-
Étourdissements*	1,7 %	0,6 %	0,6 %	2,6 %	0,8 %	0,0 %
Diminution de l'appétit*	1,4 %	0,6 %	0,0 %	-	-	-
Transpiration*	1,4 %	0,0 %	0,3 %	-	-	-
Tremblements*	1,4 %	0,3 %	0,0 %	1,7 %	0,8 %	0,0 %
Bâillements*	1,1 %	0,0 %	0,0 %	-	-	-
Diarrhée	0,9 %	1,2 %	0,0 %	-	-	-

* Les effets considérés comme étant liés à la dose sont définis comme des effets dont la fréquence notée avec PAXIL CR à 25 mg était au moins deux fois celle notée avec PAXIL CR à 12,5 mg (ainsi que celle notée avec le placebo).

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

Essais cliniques

Dans la plupart des essais cliniques, les effets indésirables observés à l'arrêt du traitement par PAXIL CR n'ont pas fait l'objet d'étude systématique. Toutefois, lors d'une étude clinique contrôlée par placebo, menée chez 370 patients souffrant de phobie sociale (186 recevant PAXIL CR et 184 un placebo) et ayant reçu des doses quotidiennes de PAXIL CR pouvant atteindre 37,5 mg, on a évalué les effets indésirables signalés spontanément par les patients pendant qu'on arrêta le traitement par PAXIL CR. Chez les patients recevant 37,5 mg/jour, on a réduit graduellement la dose par paliers de 12,5 mg/jour jusqu'à ce qu'elle atteigne 25 mg/jour; les patients ont continué de prendre cette dose pendant une semaine avant d'arrêter le traitement. Chez les patients recevant 25 mg/jour ou 12,5 mg/jour, on a arrêté le traitement sans réduire graduellement la dose. Ainsi, les effets indésirables suivants ont été signalés à une fréquence d'au moins 2 % avec PAXIL CR et ont été au moins deux fois plus fréquents qu'avec le placebo : étourdissements (13,9 % vs 2,2 %), insomnie (4,4 % vs 2,2 %), paresthésies (4,4 % vs 0 %), vertiges (3,3 % vs 0 %) et autres symptômes décrits par les chercheurs comme étant associés à la réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement par PAXIL CR, y compris sensations de choc électrique (5,6 % vs 0,6 %). Pour 1,7 % (3/180) des patients qui ont abandonné le traitement par PAXIL CR, ces effets étaient graves.

Les effets indésirables suivants ont été signalés à une fréquence d'au moins 2 % avec PAXIL à libération immédiate et étaient au moins deux fois plus fréquents qu'avec le placebo : rêves anormaux (2,3 % vs 0,5 %), paresthésies (2,0 % vs 0,4 %) et étourdissements (7,1 % vs 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 PAXIL et PAXIL CR (particulièrement dans les cas de cessation brusque du traitement), notamment : étourdissements, perturbations sensorielles (y compris paresthésies, 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. 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

Le [Tableau 1](#) présente les effets indésirables signalés à une fréquence d'au moins 1 % chez des sujets de 18 à 65 ans traités par PAXIL CR, à des doses allant de 25 à 62,5 mg par jour, dans le cadre de deux essais contrôlés par placebo de courte durée (12 semaines) portant sur la dépression. Le [Tableau 2](#) présente les effets indésirables signalés à une fréquence d'au moins 5 % chez des sujets âgés (60-88 ans) traités par PAXIL CR, à des doses allant de 12,5 à 50 mg par jour, dans le cadre d'un essai de courte durée (12 semaines) contrôlé par placebo et portant sur la dépression. Le [Tableau 3](#) présente les effets indésirables signalés à une fréquence d'au moins 1 % chez des sujets (19-72 ans) traités par PAXIL CR, à des doses allant de 12,5 à 75 mg par jour, dans le cadre d'essais de courte durée (10 semaines) contrôlés par placebo et portant sur le trouble panique. Le [Tableau 4](#) présente les effets indésirables signalés à une fréquence d'au moins 1 % chez des adultes traités par PAXIL CR, à des doses allant de 12,5 à 37,5 mg/jour, qui ont participé à une étude à double insu et contrôlée par placebo de courte durée (12 semaines) sur la phobie sociale. Le [Tableau 5](#) présente les effets indésirables survenus à une fréquence de 1 % ou plus chez les patientes prenant PAXIL CR qui ont participé à trois essais de 12 semaines contrôlés par placebo sur le TDP dans le cadre desquels les patientes ont reçu des doses de 12,5 mg ou de 25 mg/jour et à un essai de 12 semaines contrôlé par placebo où les patientes ont reçu le médicament pendant 2 semaines avant le début des menstruations (administration durant la phase lutéale) à raison de 12,5 mg/jour ou de 25 mg/jour. Les effets indésirables signalés ont été classés selon une terminologie normalisée fondée sur le dictionnaire COSTART.

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 avec 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.

Tableau 1 Effets indésirables survenus pendant le traitement chez ≥ 1 % des sujets traités par PAXIL CR dans deux études regroupées portant sur la dépression^{1,2}

Système ou appareil / Effet indésirable	Fréquence (%) de l'effet signalé	
	PAXIL CR (n = 212)	Placebo (n = 211)
Organisme (en général)		
Céphalées	27 %	20 %
Asthénie	14 %	9 %
Infection ³	8 %	5 %
Douleur abdominale	7 %	4 %
Dorsalgie	5 %	3 %
Traumatisme ⁴	5 %	1 %
Douleur ⁵	3 %	1 %
Réaction allergique ⁶	2 %	1 %
Appareil cardiovasculaire		
Tachycardie	1 %	0 %
Vasodilatation ⁷	2 %	0 %
Appareil digestif		
Nausées	22 %	10 %
Diarrhée	18 %	7 %
Xérostomie	15 %	8 %
Constipation	10 %	4 %
Flatulence	6 %	4 %
Baisse de l'appétit	4 %	2 %
Vomissements	2 %	1 %
Système nerveux		
Somnolence	22 %	8 %
Insomnie	17 %	9 %
Étourdissements	14 %	4 %
Baisse de la libido	7 %	3 %
Tremblements	7 %	1 %
Hypertonie	3 %	1 %
Paresthésies	3 %	1 %
Agitation	2 %	1 %
Confusion	1 %	0 %
Appareil respiratoire		
Bâillements	5 %	0 %
Rhinite	4 %	1 %
Toux accrue	2 %	1 %
Bronchite	1 %	0 %
Peau et annexes cutanées		
Transpiration	6 %	2 %
Photosensibilité	2 %	0 %
Appareil sensoriel		
Vision anormale ⁸	5 %	1 %
Dysgueusie	2 %	0 %
Appareil génito-urinaire		
Éjaculation anormale ^{9,10}	26 %	1 %
Trouble gynécologique ^{9,11}	10 %	< 1 %
Impuissance ⁹	5 %	3 %
Infection urinaire	3 %	1 %
Dérèglement menstruel ⁹	2 %	< 1 %
Vaginite ⁹	2 %	0 %

- Les effets indésirables signalés chez les sujets sous PAXIL CR (chlorhydrate de paroxétine) à une fréquence inférieure ou égale à celle relevée chez les sujets sous placebo n'ont pas été inclus. Ces effets sont les suivants : rêves anormaux, anxiété, arthralgie, dépersonnalisation, dysménorrhée, dyspepsie, hyperkinésie, augmentation de l'appétit, myalgie, nervosité, pharyngite, purpura, éruption cutanée, trouble respiratoire, sinusite, pollakiurie et gain de poids.
- < 1 % signifie plus que zéro et moins que 1 %
- Surtout la grippe
- Lésions très diverses, sans tendance évidente
- Douleur siégeant dans diverses régions, sans tendance évidente
- Le plus souvent des symptômes allergiques saisonniers
- Généralement des bouffées vasomotrices
- Surtout une vision trouble
- D'après le nombre d'hommes et de femmes
- Surtout l'anorgasmie ou l'éjaculation retardée
- Surtout l'anorgasmie ou l'orgasme retardé

Tableau 2 Effets indésirables survenus pendant le traitement chez ≥ 5 % des sujets traités par PAXIL CR dans une étude menée chez des sujets âgés souffrant de dépression^{1,2}

Système ou appareil / Effet indésirable	Fréquence (%) de l'effet signalé	
	PAXIL CR (n = 104)	Placebo (n = 109)
Organisme (en général)		
Céphalées	17 %	13 %
Asthénie	15 %	14 %
Traumatisme	8 %	5 %
Infection	6 %	2 %
Appareil digestif		
Xérostomie	18 %	7 %
Diarrhée	15 %	9 %
Constipation	13 %	5 %
Dyspepsie	13 %	10 %
Baisse de l'appétit	12 %	5 %
Flatulence	8 %	7 %
Système nerveux		
Somnolence	21 %	12 %
Insomnie	10 %	8 %
Étourdissements	9 %	5 %
Baisse de la libido	8 %	< 1 %
Tremblements	7 %	0 %
Peau et annexes cutanées		
Transpiration	10 %	< 1 %
Appareil génito-urinaire		
Éjaculation anormale ^{3,4}	17 %	3 %
Impuissance ³	9 %	3 %

1. Les effets indésirables signalés chez les sujets sous PAXIL CR (chlorhydrate de paroxétine) à une fréquence inférieure ou égale à celle relevée chez les sujets sous placebo n'ont pas été inclus. Ces effets sont les suivants : nausées et trouble respiratoire.
2. < 1 % signifie plus que zéro et moins que 1 %
3. D'après le nombre d'hommes
4. Surtout l'anorgasmie ou l'éjaculation retardée

Tableau 3 Effets indésirables survenus pendant le traitement chez ≥ 1 % des sujets traités par PAXIL CR dans trois études regroupées portant sur le trouble panique^{1,2}

Système ou appareil / Effet indésirable	Fréquence (%) de l'effet signalé	
	PAXIL CR (n = 444)	Placebo (n = 445)
Organisme (en général)		
Asthénie	15 %	10 %
Douleur abdominale	6 %	4 %
Traumatisme ³	5 %	4 %
Appareil cardiovasculaire		
Vasodilatation ⁴	3 %	2 %
Appareil digestif		
Nausées	23 %	17 %
Xérostomie	13 %	9 %
Diarrhée	12 %	9 %
Constipation	9 %	6 %
Baisse de l'appétit	8 %	6 %
Métabolisme et nutrition		
Perte de poids	1 %	0 %
Appareil locomoteur		
Myalgie	5 %	3 %
Système nerveux		
Insomnie	20 %	11 %
Somnolence	20 %	9 %
Baisse de la libido	9 %	4 %
Nervosité	8 %	7 %
Tremblements	8 %	2 %
Anxiété	5 %	4 %
Agitation	3 %	2 %
Hypertonie ⁵	2 %	< 1 %
Myoclonie	2 %	< 1 %
Appareil respiratoire		
Sinusite	8 %	5 %
Bâillements	3 %	0 %
Peau et annexes cutanées		
Transpiration	7 %	2 %
Appareil sensoriel		
Vision anormale ⁶	3 %	< 1 %
Appareil génito-urinaire		
Éjaculation anormale ^{7,8}	27 %	3 %
Impuissance ⁷	10 %	1 %
Troubles gynécologiques ^{9,10}	7 %	1 %
Pollakiurie	2 %	< 1 %
Difficulté à la miction	2 %	< 1 %
Vaginite ⁹	1 %	< 1 %

- Les effets indésirables signalés chez les sujets sous PAXIL CR (chlorhydrate de paroxétine) à une fréquence inférieure ou égale à celle relevée chez les sujets sous placebo n'ont pas été inclus. Ces effets sont les suivants : rêves anormaux, réaction allergique, dorsalgie, bronchite, douleur thoracique, difficultés de concentration, confusion, toux accrue, dépression, étourdissements, dysménorrhée, dyspepsie, fièvre, flatulence, céphalées, augmentation de l'appétit, infection, dérèglement menstruel, migraine, douleur, paresthésies, pharyngite, trouble respiratoire, rhinite, tachycardie, dysgueusie, anomalie de la pensée, infection urinaire et vomissements.
- < 1 % signifie plus que zéro et moins que 1 %
- Lésions physiques diverses
- Surtout des bouffées vasomotrices
- Surtout la tension ou la raideur musculaires
- Surtout la vision trouble
- D'après le nombre d'hommes
- Surtout l'anorgasmie ou l'éjaculation retardée
- D'après le nombre de femmes
- Surtout l'anorgasmie ou la difficulté à atteindre l'orgasme

Tableau 4 Effets indésirables survenus pendant le traitement chez ≥ 1 % des sujets traités par PAXIL CR dans une étude portant sur la phobie sociale^{1,2}

Système ou appareil / Effet indésirable	Fréquence (%) de l'effet signalé	
	PAXIL CR (n = 186)	Placebo (n = 184)
Organisme (en général)		
Céphalée	23 %	17 %
Asthénie	18 %	7 %
Douleur abdominale	5 %	4 %
Dorsalgie	4 %	1 %
Traumatisme ³	3 %	< 1 %
Réaction allergique ⁴	2 %	< 1 %
Douleur thoracique	1 %	< 1 %
Appareil cardiovasculaire		
Hypertension	2 %	0 %
Migraine	2 %	1 %
Tachycardie	2 %	1 %
Appareil digestif		
Nausées	22 %	6 %
Diarrhée	9 %	8 %
Constipation	5 %	2 %
Xérostomie	3 %	2 %
Dyspepsie	2 %	< 1 %
Baisse de l'appétit	1 %	< 1 %
Troubles dentaires	1 %	0 %
Métabolisme et nutrition		
Gain de poids	3 %	1 %
Perte de poids	1 %	0 %
Système nerveux		
Insomnie	9 %	4 %
Somnolence	9 %	4 %
Baisse de la libido	8 %	1 %
Étourdissements	7 %	4 %
Tremblements	4 %	2 %
Anxiété	2 %	1 %
Troubles de la concentration	2 %	0 %
Dépression	2 %	1 %
Myoclonie	1 %	< 1 %
Paresthésie	1 %	< 1 %
Appareil respiratoire		
Bâillements	2 %	0 %
Peau et annexes cutanées		
Transpiration	14 %	3 %
Eczéma	1 %	0 %
Appareil sensoriel		
Vision anormale ⁵	2 %	0 %
Trouble de l'accommodation	2 %	0 %
Appareil génito-urinaire		
Éjaculation anormale ^{6,7}	15 %	1 %
Impuissance ⁶	9 %	0 %
Troubles gynécologiques ^{8,9}	3 %	0 %

1. Les effets indésirables signalés chez les sujets sous PAXIL CR (chlorhydrate de paroxétine) à une fréquence inférieure ou égale à celle relevée chez les sujets sous placebo n'ont pas été inclus. Ces effets sont les suivants : dysménorrhée, flatulence, gastro-entérite, hypertonie, infection, douleur, pharyngite, éruptions cutanées, trouble respiratoire, rhinite et vomissements.

2. < 1 % signifie plus que zéro et moins que 1 %

4. Surtout des symptômes allergiques saisonniers

6. D'après le nombre d'hommes

8. D'après le nombre de femmes

3. Lésions physiques diverses

5. Surtout la vision trouble

7. Surtout l'anorgasmie ou l'éjaculation retardée

9. Surtout l'anorgasmie ou la difficulté à atteindre l'orgasme

Tableau 5 Effets indésirables survenus pendant le traitement chez > 1 % des patientes traitées par PAXIL CR dans un groupe de trois études sur le trouble dysphorique prémenstruel^{1,2} ou dans une étude sur le trouble dysphorique prémenstruel (administration durant la phase lutéale)

Système ou appareil / Effet indésirable	Administration continue		Administration durant la phase lutéale	
	Effet signalé (%) PAXIL CR (n = 681)	Effet signalé (%) Placebo (n = 349)	Effet signalé (%) PAXIL CR (n = 246)	Effet signalé (%) Placebo (n = 120)
Organisme (en général)				
Asthénie	17 %	6 %	15 %	4 %
Céphalées	15 %	12 %	-	-
Infection	6 %	4 %	-	-
Douleur abdominale	-	-	3 %	0 %
Appareil cardiovasculaire				
Migraine	1 %	< 1 %	-	-
Appareil digestif				
Nausées	17 %	7 %	18 %	2 %
Diarrhée	6 %	2 %	6 %	0 %
Constipation	5 %	1 %	2 %	< 1 %
Xérostomie	4 %	2 %	2 %	< 1 %
Augmentation de l'appétit	3 %	< 1 %	-	-
Baisse de l'appétit	2 %	< 1 %	2 %	0 %
Dyspepsie	2 %	1 %	2 %	2 %
Gingivite	-	-	1 %	0 %
Métabolisme et nutrition				
Œdème généralisé	-	-	1 %	< 1 %
Gain de poids	-	-	1 %	< 1 %
Appareil locomoteur				
Arthralgie	2 %	1 %	-	-
Système nerveux				
Baisse de la libido	12 %	5 %	9 %	6 %
Somnolence	9 %	2 %	3 %	< 1 %
Insomnie	8 %	2 %	7 %	3 %
Étourdissements	7 %	3 %	6 %	3 %
Tremblements	4 %	< 1 %	5 %	0 %
Troubles de la concentration	3 %	< 1 %	1 %	0 %
Nervosité	2 %	< 1 %	3 %	2 %
Anxiété	2 %	1 %	-	-
Absence d'émotions	2 %	< 1 %	-	-
Dépression	-	-	2 %	< 1 %
Vertiges	-	-	2 %	< 1 %
Rêves anormaux	1 %	< 1 %	-	-
Amnésie	-	-	1 %	0 %
Appareil respiratoire				
Sinusite	-	-	4 %	2 %
Bâillements	2 %	< 1 %	-	-
Bronchite	-	-	2 %	0 %
Toux accrue	1 %	< 1 %	-	-
Peau et annexes cutanées				
Transpiration	7 %	< 1 %	6 %	< 1 %
Appareil sensoriel				
Vision anormale	-	-	1 %	0 %
Appareil génito-urinaire				
Troubles gynécologiques ³	8 %	1 %	2 %	0 %
Ménorragie	1 %	< 1 %	-	-
Candidose vaginale	1 %	< 1 %	-	-
Troubles menstruels	-	-	1 %	0 %

1. Les effets indésirables pour lesquels les taux signalés avec PAXIL CR étaient inférieurs ou égaux à ceux signalés avec le placebo ne sont pas inclus. Ces effets sont les suivants : douleur abdominale, dorsalgie, douleur, traumatisme, gain de poids, myalgie, pharyngite, trouble respiratoire, rhinite, sinusite, prurit, dysménorrhée, trouble menstruel, infection urinaire, vomissements.
2. < 1 % signifie plus que zéro et moins que 1 %
3. Surtout l'anorgasmie ou la difficulté à atteindre l'orgasme

Lien entre la dose et les effets indésirables : Le tableau suivant présente les effets indésirables courants survenus durant les essais sur le TDP, définis comme les effets survenus à une fréquence de 1 % chez les patientes prenant PAXIL CR à 25 mg et à une fréquence au moins deux fois plus élevée que celle enregistrée chez les patientes prenant PAXIL CR à 12,5 mg et chez celles prenant le placebo.

Tableau 6 Fréquence des effets indésirables courants survenus dans les groupes recevant le placebo, PAXIL CR à 12,5 mg et PAXIL CR à 25 mg dans trois études à doses fixes portant sur le traitement continu du TDP (données regroupées)

	PAXIL CR 25 mg (n = 348)	PAXIL CR 12,5 mg (n = 333)	Placebo (n = 349)
Effet indésirable courant			
Transpiration	8,9 %	4,2 %	0,9 %
Tremblements	6,0 %	1,5 %	0,3 %
Troubles de la concentration	4,3 %	1,5 %	0,6 %
Bâillements	3,2 %	0,9 %	0,3 %
Paresthésie	1,4 %	0,3 %	0,3 %
Hyperkinésie	1,1 %	0,3 %	0,0 %
Vaginite	1,1 %	0,3 %	0,3 %

Une comparaison des données sur la fréquence des effets indésirables effectuée pendant une étude à doses fixes comparant la paroxétine à libération immédiate à un placebo dans le traitement de la dépression a révélé un lien manifeste entre la dose et certains des effets indésirables le plus fréquemment associés à l'usage de la paroxétine à libération immédiate.

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. De plus, des rapports font état de cas de dysfonction sexuelle prolongée où les symptômes ont persisté malgré l'arrêt du traitement par les ISRS.

Il est toutefois difficile d'obtenir des estimations fiables de la fréquence et de 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.

Fréquence des effets indésirables d'ordre sexuel selon les données groupées

Les pourcentages de sujets qui ont signalé des symptômes de dysfonction sexuelle dans deux études contrôlées par placebo regroupées menées chez des patients jeunes atteints de dépression, dans trois études contrôlées par placebo regroupées réalisées chez des patients souffrant de trouble panique, dans l'étude contrôlée par placebo effectuée chez des patients atteints de phobie sociale ainsi que dans une étude menée chez des femmes atteintes de trouble dysphorique prémenstruel (administration durant la phase lutéale) et dans trois études contrôlées par placebo (données regroupées) réalisées également chez des femmes atteintes de trouble dysphorique prémenstruel étaient les suivants :

Tableau 7 Pourcentage de patients ayant signalé des symptômes de dysfonction sexuelle

	Dépression		Trouble panique		Phobie sociale		TDP (administration continue)		TDP (administration durant la phase lutéale)	
	PAXIL CR	Placebo	PAXIL CR	Placebo	PAXIL CR	Placebo	PAXIL CR	Placebo	PAXIL CR	Placebo
n (hommes)	78	78	162	194	88	97	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
Baisse de la libido	10 %	5 %	9 %	6 %	13 %	1 %	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
Trouble de l'éjaculation	26 %	1 %	27 %	3 %	15 %	1 %	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
Impuissance	5 %	3 %	10 %	1 %	9 %	0 %	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
n (femmes)	134	133	282	251	98	87	681	349	246	120
Baisse de la libido	4 %	2 %	8 %	2 %	4 %	1 %	12 %	5 %	9 %	6 %
Trouble orgasmique	10 %	< 1 %	7 %	1 %	3 %	0 %	8 %	1 %	2 %	0 %

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 devraient 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 clinique 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 PAXIL à libération immédiate 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 PAXIL à libération immédiate 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 par PAXIL CR).

Autres effets indésirables observés pendant le développement clinique de la paroxétine

Les effets indésirables suivants ont été signalés pendant le développement clinique des comprimés PAXIL CR ou de la paroxétine sous forme de préparation à libération immédiate, ou des deux.

Les effets indésirables dont la fréquence est indiquée ci-dessous sont survenus au cours d'essais cliniques portant sur la paroxétine sous forme de préparation à libération contrôlée. Pour les besoins de l'évaluation dans le traitement de la dépression, du trouble panique, de la phobie sociale et du trouble dysphorique prémenstruel réalisée avant sa commercialisation, PAXIL CR a été administré de façon répétée à 1 627 sujets dans le cadre d'études de phase III comparatives et à double insu menées chez des patients en consultation externe. Les chercheurs ont noté les effets associés au 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 tels effets sans d'abord les grouper par types similaires dans un nombre réduit de catégories d'effets uniformisés.

Dans les énumérations qui suivent, on a eu recours à une terminologie basée sur le dictionnaire COSTART pour classer les effets indésirables signalés. Les fréquences indiquées représentent donc la proportion des 1 627 sujets traités par PAXIL CR qui ont connu un effet du type précisé au moins une fois pendant qu'ils prenaient ce médicament. On y a inclus tous les effets indésirables signalés, sauf ceux qui figurent déjà aux tableaux 1, 2, 3, 4 ou 5 et ceux dont la cause médicamenteuse était peu probable. Si le terme du dictionnaire COSTART désignant un effet indésirable était général au point de ne fournir aucune information utile, il était exclu ou, si possible, remplacé par un terme plus précis. Il importe de souligner que, même si les effets signalés

se sont présentés pendant le traitement par la paroxétine, ils n'étaient pas nécessairement causés par 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 (seuls les effets ne figurant pas déjà dans les résultats compilés des essais avec placebo sont mentionnés); les effets indésirables peu fréquents sont survenus chez 1 sujet sur 100 à 1 000; les effets indésirables rares sont survenus chez moins de 1 sujet sur 1 000.

Les effets indésirables dont la fréquence n'est pas précisée sont survenus pendant l'évaluation de la paroxétine à libération immédiate réalisée avant sa commercialisation dans le cadre d'études de phase II et de phase III portant sur le traitement de la dépression, du trouble obsessionnel-compulsif, du trouble panique, de la phobie sociale, de l'anxiété généralisée et de l'état de stress post-traumatique. Les conditions et la durée d'exposition à la paroxétine à libération immédiate ont varié considérablement et englobaient (dans des catégories se recoupant) des études ouvertes et à double insu, des études comparatives et non comparatives, des études chez des patients hospitalisés et des patients en consultation externe, de même que des études portant sur l'emploi de doses fixes et de doses variables. Seuls les effets survenus chez des sujets sous paroxétine à libération contrôlée non énumérés précédemment ont été inclus. On ignore dans quelle mesure ces effets peuvent être associés à PAXIL CR.

Les effets sont énumérés par système ou appareil. Ceux qui présentent une grande importance clinique sont aussi décrits dans la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Organisme (en général) : Effets peu fréquents : frissons, œdème facial, fièvre, syndrome grippal, malaise. Effets rares : abcès, syndrome anticholinergique, hypothermie. Autres effets observés : syndrome adrénergique, raideur de la nuque, sepsie.

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

Appareil cardiovasculaire : Effets peu fréquents : angine de poitrine, bradycardie, bloc de branche, hématome, hypertension artérielle, hypotension artérielle, palpitation, hypotension orthostatique, tachycardie supraventriculaire, syncope. Effets rares : bloc de branche. Autres effets observés : arythmie nodale, fibrillation auriculaire, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque congestive, débit cardiaque faible, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, pâleur, phlébite, embolie pulmonaire, extrasystoles supraventriculaires, thrombophlébite, thrombose, céphalée vasculaire, extrasystoles ventriculaires.

Appareil digestif : Effets peu fréquents : bruxisme, dysphagie, éructation, gastrite, gastro-entérite, reflux gastro-œsophagien, gingivite, hémorroïdes, résultats anormaux aux épreuves fonctionnelles hépatiques, méléna, pancréatite, rectorragie, douleur aux dents, stomatite ulcéreuse. Effets rares : colite, glossite, hyperplasie gingivale, hépatosplénomégalie, hypersalivation, occlusion intestinale, ulcère gastro-duodéal, ulcère gastrique, sensation de gorge serrée. Autres effets observés : stomatite aphteuse, diarrhée sanglante, boulimie, cardiospasmе, cholélithiase, duodénite, entérite, œsophagite, fécalome, incontinence fécale, gingivorragie, hématomérose, hépatite, iléite, iléus, ictère, ulcération buccale, hypertrophie des glandes salivaires, sialadénite, stomatite, décoloration de la langue, œdème de la langue.

Appareil endocrinien : Effets peu fréquents : kyste de l'ovaire, orchialgie. Effets rares : diabète sucré, hyperthyroïdie. Autres effets observés : goitre, hypothyroïdie, thyroïdite.

Sang et lymphe : Effets peu fréquents : anémie, éosinophilie, anémie hypochrome, leucocytose, leucopénie, lymphadénopathie, purpura. Effets rares : thrombopénie. Autres effets observés : anisocytose, basophilie, augmentation du temps de saignement, lymphœdème, lymphocytose, lymphopénie, anémie microcytaire, monocytose, anémie normocytaire, thrombocytémie.

Métabolisme et nutrition : Effets fréquents : Élévation des taux de cholestérol. Effets peu fréquents : œdème généralisé, hyperglycémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, œdème périphérique, SGOT accru, SGPT accru, soif. Effets rares : bilirubinémie, déshydratation, hyperkaliémie, obésité. Autres effets observés : phosphatases alcalines accrues, azote uréique sanguin accru, créatine-phosphokinase accrue, gammaglobulines accrues, goutte, hypercalcémie, hyperphosphatémie, hypocalcémie, hypoglycémie, hyponatrémie, cétose, lactico-déshydrogénase accrue, azote non protéique (NPN) accru.

Appareil locomoteur : Effets peu fréquents : arthrite, bursite, tendinite. Effets rares : myasthénie, myopathie, myosite. Autres effets observés : spasme généralisé, ostéoporose, ténosynovite, tétanie.

Système nerveux : Effets fréquents : dépression. Effets peu fréquents : amnésie, convulsion, dépersonnalisation, dystonie, labilité émotionnelle, hallucinations, hyperkinésie, hypoesthésie, hypokinésie, incoordination, augmentation de la libido, névralgie, neuropathie, nystagmus, paralysie, vertige. Effets rares : ataxie, coma, diplopie, dyskinésie, hostilité, réaction paranoïde, torticolis, syndrome de sevrage. Autres effets observés : démarche anormale, akathisie, akinésie, aphasie, choréo-athétose, paresthésie péri-buccale, délire, idées délirantes, dysarthrie, euphorie, syndrome extrapyramidal, fasciculations, crise de grand mal, hyperalgie, irritabilité, réaction maniaque, réaction maniaco-dépressive, méningite, myélite, névrite périphérique, psychose, dépression psychotique, hyporéflexie, hyperréflexie, stupeur, trismus.

Appareil respiratoire : Effets fréquents : pharyngite. Effets peu fréquents : asthme, dyspnée, épistaxis, laryngite, pneumonie. Effets rares : stridor. Autres effets observés : dysphonie, emphysème, hémoptysie, hoquet, hyperventilation, fibrose pulmonaire, œdème pulmonaire, grippe respiratoire, expectoration accrue.

Peau et annexes cutanées : Effets fréquents : éruptions cutanées. Effets peu fréquents : acné, alopecie, peau sèche, eczéma, prurit, urticaire. Effets rares : dermatite exfoliatrice, furonculose, éruption pustulaire, séborrhée. Autres effets observés : angio-œdème, ecchymose, érythème polymorphe, érythème noueux, hirsutisme, éruption maculo-papuleuse, décoloration de la peau, hypertrophie cutanée, ulcère cutané, hypohidrose, éruption vésiculobulleuse. Effets très rares : réactions indésirables cutanées sévères (y compris érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse nécrosante suraiguë).

Appareil sensoriel : Effets peu fréquents : conjonctivite, otalgie, kératoconjonctivite, mydriase, photophobie, hémorragie rétinienne, acouphènes. Effets rares : blépharite, lacune du champ visuel. Autres effets observés : amblyopie, anisocorie, vision trouble, cataracte, œdème conjonctival, ulcère cornéen, surdité, exophtalmie, glaucome, hyperacousie, cécité nocturne, parosmie, ptose, agueusie.

Appareil génito-urinaire : Effets fréquents : dysménorrhée*. Effets peu fréquents : albuminurie, aménorrhée*, mastodynie*, cystite, dysurie, prostatite*, rétention urinaire. Effets rares : grossissement des seins*, néoplasme aux seins*, lactation féminine, hématurie, calculs rénaux, métrorragie, néphrite, nycturie, grossesse et troubles puerpéraux*, salpingite, incontinence urinaire, fibromes utérins hypertrophiques*. Autres effets observés : atrophie mammaire, troubles de l'éjaculation, affection endométriale, épидидymite, mastose sclérokystique, leucorrhée, mastite, oligurie, polyurie, pyurie, urétrite, cylindres urinaires, miction impérieuse, urolithe, spasme utérin, colporragie.

* D'après le nombre d'hommes et de femmes, suivant le cas.

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 du chlorhydrate de paroxétine à libération immédiate, 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 PAXIL à libération immédiate et de phénytoïne. La fiche d'observations d'un autre patient indiquait une hypotension sévère survenue quand on a ajouté PAXIL à libération immédiate à un traitement prolongé par le métoprolol. Le rapport de causalité entre PAXIL à libération immédiate 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 PAXIL CR 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 par PAXIL CR 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(eq)} médiane de PAXIL à libération immédiate (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 PAXIL est administré conjointement avec des agents ayant un index thérapeutique étroit.

L'administration concomitante de PAXIL CR 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 PAXIL CR a été associée à des taux réduits de PAXIL CR ou de PAXIL à libération immédiate. L'emploi de la cimétidine a élevé les concentrations de PAXIL CR.

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

Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs de la monoamine oxydase : L'utilisation conjointe de PAXIL CR 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 méthylthionium (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 PAXIL CR 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 PAXIL 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 du pimozide et de PAXIL CR est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Médicaments métabolisés par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P₄₅₀ (CYP2D6) : Lors de deux études, l'administration quotidienne de PAXIL à libération immédiate (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 PAXIL à libération immédiate 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 PAXIL CR, 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 PAXIL CR 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 PAXIL CR 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, PAXIL CR ne doit pas être administré concurremment 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 PAXIL CR).

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 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 PAXIL et de la terfénadine, un substrat de l'isoenzyme CYP3A4, PAXIL 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 PAXIL CR.

Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques : La paroxétine est fortement liée aux protéines plasmatiques. Par conséquent, l'administration de PAXIL CR 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 PAXIL CR ou de PAXIL à libération immédiate 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 PAXIL CR.

Anticholinergiques : Il a été signalé que PAXIL à libération immédiate augmente considérablement la biodisponibilité générale de la procyclidine. Les concentrations plasmatiques de procyclidine (5 mg/jour) à l'état d'équilibre ont augmenté d'environ 40 % avec l'administration concomitante de 30 mg de paroxétine à libération immédiate 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 PAXIL à libération immédiate ont diminué de 25 % et de 38 % respectivement, par rapport à PAXIL à libération immédiate administré seul. On n'a pas étudié l'effet de PAXIL CR ou de PAXIL à libération immédiate sur la pharmacocinétique du phénobarbital. Aucune modification de la posologie initiale de PAXIL CR ou de PAXIL à libération immédiate n'est jugée nécessaire lorsqu'un ou l'autre de ces médicaments 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 PAXIL à libération immédiate (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 PAXIL CR 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 PAXIL CR 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 PAXIL CR 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 PAXIL CR est administré concurremment avec d'autres médicaments ou agents pouvant agir sur 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 PAXIL CR 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 PAXIL CR (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 PAXIL CR est administré 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, PAXIL CR administré 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 PAXIL CR 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, PAXIL à libération immédiate 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 PAXIL CR ou de PAXIL à libération immédiate et de neuroleptiques n'ayant pas été étudiés, l'association de PAXIL CR et de ces médicaments commande la prudence.

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

Médicaments cardiovasculaires : Le traitement à l'aide de doses multiples de PAXIL à libération immédiate (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 PAXIL. Bien que cette interaction n'ait pas fait l'objet d'étude en bonne et due forme, on recommande de surveiller les concentrations 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 PAXIL (30 mg par jour) à l'état d'équilibre. Lorsque PAXIL CR est administré concurremment avec un inhibiteur enzymatique connu, il y a lieu d'envisager l'administration de plus faibles doses.

Interactions médicament-aliment

À l'état d'équilibre, la biodisponibilité de PAXIL CR à 25 mg ne se trouve pas modifiée par la prise d'aliments.

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

PAXIL CR 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 PAXIL CR 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 PAXIL CR à raison d'une dose quotidienne unique, généralement le matin, avec ou sans aliments. On avisera le patient qu'il doit s'abstenir de mâcher ou d'écraser le comprimé PAXIL CR et l'avaler tout entier.

Arrêt du traitement par PAXIL CR : Des symptômes associés à l'arrêt du traitement par PAXIL à libération immédiate et par PAXIL CR 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 PAXIL CR (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt du traitement par PAXIL CR; 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 de départ usuelle : La posologie de départ recommandée est de 25 mg par jour. Dans le cadre des essais cliniques démontrant son efficacité dans le traitement de la dépression, PAXIL CR a été administré à raison de 25 à 62,5 mg par jour. Comme c'est le cas pour tous les médicaments efficaces contre la dépression, un certain délai peut s'écouler avant l'obtention de l'effet thérapeutique maximal. L'augmentation de la dose par paliers de 12,5 mg par jour, jusqu'à concurrence de 62,5 mg par jour, peut être indiquée chez certains patients ne répondant pas à la dose de 25 mg. Il convient d'effectuer les ajustements posologiques à intervalles d'au moins une semaine.

Traitement d'entretien : Aucun corpus de données n'indique pendant combien de temps un patient doit continuer de prendre PAXIL CR pour traiter les symptômes de panique et de dépression. 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 de PAXIL à libération immédiate était maintenue sur une période d'au moins 6 mois à des doses moyennes d'environ 30 mg, ce qui correspond à une dose de 37,5 mg dans le cas de PAXIL CR, compte tenu des caractéristiques relatives de biodisponibilité.

Trouble panique

Posologie de départ usuelle : La posologie de départ recommandée est de 12,5 mg par jour. Il convient d'effectuer les ajustements posologiques par paliers de 12,5 mg/jour à intervalles d'au moins une semaine. Dans le cadre des essais cliniques démontrant son efficacité, PAXIL CR a été administré à raison de 12,5 à 75 mg par jour. La posologie maximale est de 75 mg par jour.

Traitement d'entretien : Le trouble panique étant une affection chronique, on peut raisonnablement envisager de poursuivre le traitement chez un patient qui y répond. Les ajustements posologiques doivent viser le maintien de la plus faible posologie efficace, et il convient de réévaluer périodiquement l'état du patient afin de déterminer si la poursuite du traitement est nécessaire.

Phobie sociale

Posologie de départ usuelle : La posologie de départ recommandée est de 12,5 mg par jour. Dans le cadre de l'essai clinique démontrant son efficacité dans le traitement de la phobie sociale, PAXIL CR a été administré à raison de 12,5 à 37,5 mg par jour. L'augmentation de la dose par paliers de 12,5 mg par jour, jusqu'à concurrence de 37,5 mg par jour, peut être indiquée chez certains patients ne répondant pas à la dose de 12,5 mg. Il convient d'effectuer les ajustements posologiques à intervalles d'au moins une semaine.

Traitement d'entretien : Aucun corpus de données n'indique pendant combien de temps un patient doit continuer de prendre PAXIL CR pour traiter les symptômes. Bien que l'efficacité de PAXIL CR n'ait pas été démontrée au-delà de 12 semaines dans le cadre d'études cliniques contrôlées, la phobie sociale est une affection chronique et on peut raisonnablement envisager de poursuivre le traitement chez un patient qui y répond. Les ajustements posologiques doivent viser le maintien de la plus faible posologie efficace, et il convient de réévaluer périodiquement l'état du patient afin de déterminer si la poursuite du traitement est nécessaire.

Trouble dysphorique prémenstruel

Posologie de départ usuelle : Dans les essais cliniques, les doses de 12,5 mg/jour et de 25 mg/jour se sont avérées efficaces lors de l'administration continue ou de l'administration durant la phase lutéale. La dose recommandée est de 12,5 mg/jour limitée à la phase lutéale du cycle menstruel, commençant 14 jours avant l'apparition prévue des menstruations et se terminant le premier jour des menstruations. Certaines patientes ne répondant pas à une dose de 12,5 mg/jour peuvent tirer profit d'une majoration de la dose à 25 mg/jour. Il convient d'effectuer les ajustements posologiques à intervalles d'au moins une semaine. L'administration continue de PAXIL CR, employé quotidiennement pendant tout le cycle menstruel, peut être envisagée si l'efficacité de l'administration pendant la phase lutéale est sous-optimale. Il convient d'effectuer les ajustements posologiques à intervalles d'au moins une semaine.

Traitement d'entretien : L'efficacité de PAXIL CR à long terme, c'est-à-dire pendant plus de trois cycles menstruels, n'a pas été évaluée lors d'essais cliniques contrôlés. Par conséquent, le médecin qui décide de prescrire PAXIL CR pendant une période prolongée doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du médicament chez chaque patiente.

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 PAXIL CR, 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 PAXIL CR chez une patiente donnée seulement si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques éventuels. Chez les femmes qui veulent devenir enceintes 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 PAXIL CR, 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 PAXIL CR 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 PAXIL CR durant le troisième trimestre de la grossesse.

Gériatrie (> 65 ans) ou personnes affaiblies : L'administration de PAXIL CR 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 PAXIL CR recommandée est de 12,5 mg par jour chez les personnes âgées ou affaiblies. On pourra augmenter la posologie dans les cas où cela est indiqué. La posologie maximale est de 50 mg par jour.

Pédiatrie : PAXIL CR 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 : PAXIL CR doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une atteinte rénale ou hépatique. La posologie de départ recommandée est de 12,5 mg par jour chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique ou rénal significatif sur le plan clinique. La posologie maximale est de 50 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 PAXIL CR, 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 PAXIL CR 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 soupçonnée, communiquez 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 panique et de la phobie sociale 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 (α_1 , α_2 , β), dopaminergiques, sérotoninergiques (5-HT₁, 5-HT₂) ou histaminergiques de la membrane cérébrale du rat. Une faible affinité pour les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine 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

Le comprimé PAXIL CR à libération contrôlée intègre une matrice polymérique dégradable (Geomatrix^{MC}, marque de commerce de Jago Pharma, Muttenz, Suisse) conçue pour contrôler la vitesse de dissolution de la paroxétine sur une période d'environ 4 à 5 heures. Un enrobage entérosoluble préserve *in vivo* l'intégrité du comprimé PAXIL CR pendant son passage dans l'estomac et permet ensuite la libération contrôlée du médicament.

Absorption : Le chlorhydrate de paroxétine est complètement absorbé après son administration par voie orale sous forme de solution (sel de chlorhydrate). Dans une étude où des sujets sains des deux sexes ($n = 23$) ont reçu PAXIL CR en doses uniques (12,5, 25, 37,5 et 50 mg) par voie orale, la C_{\max} et l' $ASC_{0-\infty}$ de la paroxétine ont augmenté disproportionnellement à la dose (tout comme celles des préparations à libération immédiate). Les valeurs moyennes de la C_{\max} et de l' $ASC_{0-\infty}$ à ces doses ont atteint 2,0, 5,5, 9,0 et 12,5 ng/mL, et 121, 261, 338 et 540 ng/h/mL, respectivement. Le T_{\max} a été de 6 à 10 heures en général, ce qui reflète un moindre taux d'absorption comparativement aux préparations à libération immédiate. La demi-vie d'élimination moyenne de la paroxétine a été de 15 à 20 heures dans toute la plage des doses uniques de PAXIL CR administrées. La prise de nourriture ne modifie pas la biodisponibilité de PAXIL CR à la dose de 25 mg.

Lors de l'administration répétée de PAXIL CR (25 mg 1 fois par jour), l'état d'équilibre a été atteint en moins de deux semaines (on observe un délai comparable dans le cas des préparations à libération immédiate). Dans une étude portant sur l'emploi de doses répétées où des sujets sains des deux sexes ($n = 23$) ont reçu PAXIL CR (25 mg par jour), les valeurs moyennes de la C_{\max} , de la C_{\min} et de l' ASC_{0-24} à l'état d'équilibre se chiffraient à 30 ng/mL, 20 ng/mL et 550 ng.h/mL, respectivement.

Selon des études portant sur des préparations à libération immédiate, l'exposition au médicament à l'état d'équilibre, compte tenu de l' ASC_{0-24} , était de plusieurs fois supérieure à celle que permettaient de prévoir les données sur l'emploi de doses uniques. La suraccumulation résulte du fait qu'une des enzymes métabolisant la paroxétine est facilement saturable.

Dans des études sur la proportionnalité entre les doses à l'état d'équilibre où des sujets âgés et des sujets jeunes ont reçu une préparation à libération immédiate à raison de 20 à 40 mg et de 20 à 50 mg par jour respectivement, une certaine non-linéarité a été observée au sein des deux groupes de sujets, ce qui reflète encore une voie métabolique saturable. Les valeurs de la C_{\min} après l'administration quotidienne d'une dose de 40 mg ne représentaient qu'environ 2 à 3 fois le double de celles obtenues après l'administration quotidienne d'une dose de 20 mg.

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

Distribution : 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 glycuconjugué et sulfoconjugué de la paroxétine sont > 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 : 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 8). 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 à libération immédiate et réalisée chez des sujets atteints de dysfonction hépatique sévère, la clairance de la paroxétine serait considérablement ralentie dans de tels cas (Tableau 7). 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 8).

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 7 Pharmacocinétique de la paroxétine à l'état d'équilibre après l'administration de comprimés à libération immédiate à raison 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 _½ (h)	19 (8-43)	31 (13-92)	66 (17-152)

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

Tableau 8 Pharmacocinétique de la paroxétine après l'administration d'une dose unique à libération immédiate de 30 mg chez des sujets sains et des sujets présentant une atteinte rénale

	^a Sujets présentant une atteinte rénale sévère [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 _∞ (ng.h/mL)	2 046 (605-3 695)	1 053 (48-2 087)	574 (21-2 196)
T _½ (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_½ = demi-vie d'élimination terminale

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température de 15 à 25 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

PAXIL CR est offert en comprimés entérosolubles pelliculés à libération contrôlée, de forme ronde et biconvexe, contenant du chlorhydrate de paroxétine équivalant à 12,5 mg (comprimés jaunes), à 25 mg (comprimés roses) et à 37,5* mg (comprimés bleus) de paroxétine base libre. Chaque comprimé porte les lettres GSK gravées sur une face et la teneur sur l'autre. Le produit est offert en flacons de 30 comprimés.

Composition

Un comprimé PAXIL CR contient 12,5, 25 ou 37,5* mg de paroxétine, sous forme de chlorhydrate de paroxétine. Chaque comprimé contient aussi les ingrédients non médicinaux suivants : silice colloïdale, béhénate de glycéryle, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique de type C, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, polyvinylpyrrolidone, laurylsulfate de sodium, talc, dioxyde de titane, citrate d'éthyle. Le comprimé PAXIL CR à 12,5 mg contient aussi les ingrédients suivants : laque d'aluminium D&C jaune n° 10, laque d'aluminium FD&C jaune n° 6 et oxyde de fer jaune. Le comprimé PAXIL CR à 25 mg contient aussi les ingrédients suivants : laque d'aluminium D&C rouge n° 30 et oxyde de fer rouge. Le comprimé PAXIL CR à 37,5* mg contient aussi les ingrédients suivants : laque d'aluminium FD&C bleu n° 2 et oxyde de fer jaune.

** Les comprimés à 37,5 mg ne sont pas offerts au Canada*

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

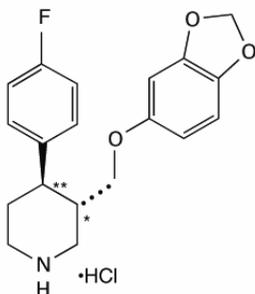
Dénomination commune : chlorhydrate de paroxétine

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

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

Masse moléculaire : 374,8 (sel hémihydrate)
329,4 (base libre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Solide de couleur blanche à blanc cassé

Point de fusion : de 120 à 138 °C

pKa et pH

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.

Mesurée dans du diméthylsulfoxyde aqueux à 50 %, le pKa aqueux est de 9,90 par rapport à la valeur calculée de 9,84.

Le pH d'une solution saturée de chlorhydrate de paroxétine est de 5,7 et celui d'une solution renfermant 2 mg/mL de chlorhydrate de paroxétine est de 6,3.

Coefficient de partage huile-eau

Le coefficient de partage apparent du chlorhydrate de paroxétine dans un système octanol-eau (Poct-eau) est de 3,38 (log P = 0,53).

Le coefficient de partage de la paroxétine base entre l'octanol et l'eau, déterminé à l'aide d'une solution de chlorhydrate de paroxétine dans de l'octanol et une solution d'hydroxyde de sodium en phase aqueuse (1M), est de 222 (log P = 2,35).

Le chlorhydrate de paroxétine est légèrement soluble dans l'eau (4,9 mg de base libre pure par millilitre).

ESSAIS CLINIQUES

Dépression

L'efficacité des comprimés à libération contrôlée PAXIL CR dans le traitement de la dépression a été établie dans deux études contrôlées par placebo d'une durée de 12 semaines portant sur l'emploi de doses variables et réalisées chez des sujets souffrant de trouble dépressif majeur, tel que défini dans le DSM-IV. Une étude a été menée chez des sujets âgés de 18 à 65 ans, l'autre chez des sujets de 60 à 88 ans. Dans les deux études, PAXIL CR s'est avéré significativement plus efficace que le placebo dans le traitement de la dépression et ce, d'après les paramètres suivants : score total sur l'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 aux comprimés de paroxétine à libération immédiate (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 les comprimés de paroxétine à libération immédiate ou le placebo pendant un an. Les résultats ont révélé qu'une proportion significativement plus faible de patients sous PAXIL (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 PAXIL (12 %) que de patients sous placebo (28 %). L'efficacité a été semblable chez les hommes et chez les femmes.

Trouble panique

L'efficacité de PAXIL CR dans le traitement du trouble panique a été évaluée dans trois études multicentriques d'une durée de 10 semaines portant sur l'emploi de doses variables (études 1, 2 et 3) et comparant la paroxétine à libération contrôlée (de 12,5 à 75 mg par jour) et un placebo chez des patients adultes en consultation externe souffrant de trouble panique (tel que défini dans le DSM-IV), avec ou sans agoraphobie. Ces études ont été évaluées sur la base de leurs résultats à l'égard de trois variables : (1) proportions de patients exempts de crises de panique constituées au

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 (modérément malade).

point d'évaluation; (2) variation du nombre médian de crises de panique constituées au point d'évaluation par rapport au début de l'étude; (3) variation du score médian de l'item gravité de la maladie sur l'échelle Impression clinique globale au point d'évaluation par rapport au début de l'étude. Dans les études 1 et 2, PAXIL CR s'est avéré constamment supérieur au placebo à l'égard de deux des trois variables. Dans l'étude 3, aucune différence significative entre PAXIL CR et le placebo n'a été démontrée de façon constante à l'égard de l'une ou l'autre des variables.

Dans les trois études, la dose moyenne de PAXIL CR que prenaient les sujets qui ont participé jusqu'au point d'évaluation était d'environ 50 mg par jour. Les analyses de sous-groupes n'ont révélé aucune différence sur le plan des résultats thérapeutiques en fonction de l'âge ou du sexe.

Phobie sociale

L'efficacité de PAXIL CR dans le traitement de la phobie sociale a été établie dans une étude multicentrique de 12 semaines à double insu et contrôlée par placebo portant sur l'emploi de doses variables, qui a été menée chez des adultes en consultation externe ayant reçu un diagnostic de phobie sociale primitive (tel que défini dans le DSM-IV). Cette étude visait à comparer l'efficacité de PAXIL CR (de 12,5 à 37,5 mg par jour) à celle du placebo en fonction des paramètres suivants : (1) variation par rapport au départ de la cote totale sur l'échelle de phobie sociale de Liebowitz (LSAS) et (2) proportion de répondants qui ont obtenu une cote de 1 ou 2 (très grande amélioration ou grande amélioration) à l'item amélioration de l'échelle d'impression clinique globale (CGI).

PAXIL CR s'est avéré supérieur au placebo (résultat significatif sur le plan statistique) tant pour la cote totale sur l'échelle LSAS que pour la cote d'amélioration sur l'échelle CGI. Parmi les participants qui ont mené l'étude à terme, 64 % des patients sous PAXIL CR et 34,7 % des patients sous placebo ont répondu au traitement, selon la cote d'amélioration sur l'échelle CGI.

Les analyses de sous-groupes n'ont révélé aucune différence sur le plan des résultats thérapeutiques en fonction du sexe. Les analyses de sous-groupes des études portant sur l'emploi de la paroxétine à libération immédiate n'ont généralement pas montré de différence au chapitre des résultats thérapeutiques en fonction de l'âge, de la race ou du sexe.

Trouble dysphorique prémenstruel (TDP)

L'efficacité de PAXIL CR dans le traitement du trouble dysphorique prémenstruel (TDP) a été évaluée dans le cadre de quatre essais contrôlés par placebo. Les participantes à ces études répondaient aux critères du DSM-IV pour le TDP. Dans trois études, les patientes ($n = 1\ 030$) ont reçu PAXIL CR à raison de 12,5 ou de 25 mg/jour ou un placebo de façon continue tout au long du cycle menstruel pendant 3 mois. Dans la quatrième étude, les patientes ($n = 366$) ont été traitées pendant les deux semaines précédant le début des menstruations (administration durant la phase lutéale, aussi appelée administration intermittente) à l'aide de PAXIL CR à 12,5 ou à 25 mg/jour ou d'un placebo pendant trois mois. Le principal critère d'efficacité était le score Humeur sur l'échelle visuelle analogue (EVA), qui représente les scores moyens obtenus sur cette échelle pour les 4 principaux symptômes du TDP, à savoir irritabilité, tension, humeur dépressive et labilité affective. PAXIL CR administré à raison de 25 mg/jour de façon continue ou durant la phase lutéale a été significativement plus efficace que le placebo, comme en témoigne la variation par rapport au départ du score Humeur sur l'EVA durant la phase lutéale dans les quatre études. PAXIL CR à 12,5 mg/jour s'est avéré significativement plus efficace que le placebo, comme l'a révélé la variation, par rapport au départ, du score Humeur sur l'EVA durant la phase lutéale dans deux des

trois études portant sur l'administration continue et dans l'étude portant sur l'administration durant la phase lutéale.

On ne dispose pas de renseignements suffisants pour déterminer l'effet de la race ou de l'âge sur les résultats dans ces études.

Les patientes qui prenaient des contraceptifs hormonaux à action générale étaient exclues de ces études. Par conséquent, l'efficacité de PAXIL CR employé concurremment avec des contraceptifs hormonaux systémiques (y compris ceux pris par voie orale) dans le traitement du TDP est inconnue.

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 ($K_i = 1,1$ nM), mais n'a exercé que des effets relativement faibles sur le recaptage de la noradrénaline ($K_i = 350$ nM). 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 nM pour déplacer le [3 H] 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 μ 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-HT $_2$ et pour les récepteurs histaminergiques H_1 . 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 ($DE_{50} = 0,4$ 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 ($DE_{50} = 0,4$ mg/kg par voie orale) a également potentialisé les effets anticonvulsivants du 5-hydroxytryptophane. Chez le rat, la paroxétine ($DE_{50} = 0,8$ 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 sévère 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 (de 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 d'importance clinique de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque ou 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 lipodose dans plusieurs tissus du rat (poumons, ganglions lymphatiques mésentériques, épидидymes, tissus rétinien – 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 lipodose constaté chez le rat s'est limité à des doses et à des taux plasmatiques bien supérieurs 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.

Études de tératologie

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.

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'humain (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'humain selon la formule mg/m². Ces études n'ont révélé aucun signe d'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 in patients with panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2003 Jun; 23: 317-319.
3. Boyer WF, Blumhardt CL. The safety profile of paroxetine. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 61-66.
4. Cain CR, Hamilton TC, Norton J, Petersen EN, Poyser RH, Thormahlen D. Relative lack of cardiotoxicity of paroxetine in animal models. *Acta Psychiatr Scand*. Suppl. 1989; 350: 27-30.
5. Carillo JA, Ramos SI, Herraiz AG, Llerena A, Agundez JA, Berez R *et al*. Pharmacokinetic interaction of fluvoxamine and thioridazine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*. 1999; 19(6): 494-499.
6. 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.
7. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. . Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *New Engl J Med*. 1996; 1010-5.
8. Claghorn JL. The safety and efficacy of paroxetine compared with placebo in a double-blind trial of depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 33-35.
9. Claghorn JL. Paroxetine: Long-Term Efficacy and Tolerability. Comptes rendus du 5th World Congr Biol Psychiatr, Florence. 1991 12-13.
10. Cohen, L.S *et al*. Paroxetine Controlled Release for Premenstrual Dysphoric Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Psychosomatic Medicine*. 2004; 66: 707-713.
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. Den Boer JA, Westenberg HG, Kamerbeek WD, Verhoeven W M, Kahn RS. Effect of serotonin uptake inhibition in anxiety disorders; a double-blind comparison of clomipramine and fluvoxamine. *Int Clin Psychopharmacol*. 1987; 2(1): 21-32.
13. Dewar KM, Reader TA, Grondin L, Descarries L. [3H]paroxetine 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.
14. DuMouchel W. Bayesian data mining in large frequency tables, with an

application to the FDA spontaneous reporting. *Am Statistician*. 1999; 53: 177-202.

15. 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.
16. Dunbar GC, Cohn JB, Fabre LF, Feighner JP, Fieve RR, Mendels J *et al*. A comparison of paroxetine, imipramine and placebo in depressed out-patients. *Br J Psychiatry*. 1991; 159: 394-398.
17. Dunbar GC, Mewett S. Evaluation of Suicidal Thoughts and Acts with Paroxetine. Comptes rendus du 5th World Congr Biol Psychiatr, Florence. 1991: 36-37.
18. Dunbar GC, Stoker MJ. Paroxetine in the Treatment of Melancholic and Severely Depressed Hospitalised Patients. *Euro Neuropsychopharmacol*. Résumés du IVth Congress of European College of Neuropsychopharmacology, Monaco, 6-9 octobre 1991; 1(3): 64.
19. Dunbar GC. Paroxetine - An Effective Antidepressant with Impressive Safety Profile. *J Psychopharmacol*. 1990; 4(4): 257.
20. Dunner DL, Cohn JB, Walshe T, III Cohn CK, Feighner JP, Fieve RR *et al*. Two combined, multicentre double-blind studies of paroxetine and doxepin in geriatric patients with major depression. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 57-60.
21. Dunner DL, Dunbar GC Optimal dose regimen for paroxetine. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 21-26.
22. 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.
23. Fabre LF A 6-week, double-blind trial of paroxetine, imipramine and placebo in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 40-43.
24. Feighner JP, Boyer WF. Paroxetine in the treatment of depression: a comparison with imipramine and placebo. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 44-47.
25. Golden RN, Nemeroff CB, McSorley P, Pitts CD, Dube EM. Efficacy and tolerability of controlled release and immediate-release paroxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 2002 Jul; 63(7): 577-584.
26. Gorman JM, Liebowitz M R, Fyer AJ, Goetz D, Campeas RB, Fyer MR *et al*. An open trial of fluoxetine in the treatment of panic attacks. *J of Clin Psychopharmacol*. 1987; 7(5): 329-332.

27. Greenough A, Khetriwal B. Pulmonary hypertension in the newborn. *Paediatr Respir Rev.* 2005; 111-116.
28. 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.
29. Hindmarch I, Harrison C. The effects of paroxetine and other antidepressants in combination with alcohol on psychomotor activity related to car driving. *Acta Psychiatr Scand.* 1989; 350: 45.
30. 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.
31. Johnson AM. An overview of the animal pharmacology of paroxetine. *Acta Psychiatr Scand.* 1989; Suppl350:14-20.
32. Källén B. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch of Pediatr & Adolesc Med.* 2004; 312-316.
33. 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.
34. Kennet GA, Lightowler S, Murphy O, De B, V, Stevens N, 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.
35. Kerr JS, Sherwood N, Hindmarch I. The Comparative Psychopharmacology of the 5-HT Reuptake Inhibitors. *Hum Psychopharmacol.* 1991; 6(4): 313-317.
36. 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.
37. Kiev A. A double-blind, placebo-controlled study of paroxetine in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry.* 1992; 53 Suppl: 27-29.
38. Kim EJ & Yu BH. Increased cholesterol levels after paroxetine treatment in patients with panic disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2005; 597-599.
39. Kuhs H, Rudolf GA. Cardiovascular effects of paroxetine. *Psychopharmacology (Berl).* 1990; 102(3): 379-382.
40. Lara N, Baker GB, Archer S, Le-Melledo JM. Increased cholesterol levels during paroxetine administration in healthy men. *J Clin Psychiatry.* 2003 Dec; 1455 – 1459.

41. Mancini C, Van Ameringen MV. Paroxetine in social phobia. *J Clin Psychiatry*. 1996; 57(11): 519-522.
42. Mason I. Paroxetine Hailed for Care Advance on Older Therapies. *Hosp Doct*. 1991 (18 APRIL): 34.
43. Mertens C, Pintens H. A double-blind, multicentre study of paroxetine and mianserin in depression. *Acta Psychiatr Scand*. Suppl. 350:140.
44. Nelson DR, Pratt GD, Palmer KJ, Johnson AM., Bowery NG. Effect of paroxetine, a selective 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor on beta-adrenoceptors in rat brain: autoradiographic and functional studies. *Neuropharmacol*. 1991; 30 (6): 607-616.
45. 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.
46. 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.
47. Rickels K, Amsterdam J, Clary C, Fox I, Schweizer E, Weise C. The efficacy and safety of paroxetine compared with placebo in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 30-32.
48. Ringold AL. Paroxetine efficacy in social phobia. *J Clin Psychiatry*. 1994; 55(8): 363-364.
49. Ross R. Atherosclerosis. *In: Bennet, Plum, rédacteurs. Cecil Textbook of Medicine 20^e éd.* 1996. p.292-3.
50. Shrivastava RK, Shrivastava SH, Overweg N, Blumhardt CL. A double-blind comparison of paroxetine, imipramine and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 48-51.
51. Smith WT, Glaudin V. A placebo-controlled trial of paroxetine in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 36-39.
52. Stein MB, Mariette J, 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.
53. Thomas DR, Nelson DR, Johnson AM. Biochemical effects of the antidepressant paroxetine, a specific 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor. *Psychopharmacol*. (Berl). 1987; 93(2): 193-200.
54. Tulloch IF, Johnson AM. The pharmacologic profile of paroxetine, a new selective serotonin reuptake inhibitor. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 7-12.

55. Von Bahr C, Movin G, Nordin C, Linden 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.
56. 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.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

P^rPAXIL CR comprimés de paroxétine à libération contrôlée

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de PAXIL CR 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 PAXIL CR. 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 PAXIL CR 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 :

PAXIL CR 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,
- trouble dysphorique prémenstruel (TDP) – possibilité d'épisodes de dépression majeure, modifications sévères de l'humeur/anxiété, irritabilité, douleur physique et difficulté à accomplir les tâches quotidiennes dans les semaines précédant les menstruations.

Les effets de ce médicament :

PAXIL CR appartient à la famille des médicaments appelés inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine. On croit que PAXIL CR 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 PAXIL CR 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 :

Le chlorhydrate de paroxétine.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Le lactose monohydraté.

Laque d'aluminium FD&C jaune n° 6 (dans les comprimés PAXIL CR à 12,5 mg seulement).

Chaque comprimé contient aussi les ingrédients non médicinaux suivants : silice colloïdale, bécénate de glycéryle, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique de type C, polyéthylène glycol, polysorbate 80, polyvinylpyrrolidone, laurylsulfate de sodium, talc, dioxyde de titane, citrate d'éthyle. Le comprimé PAXIL CR à 12,5 mg contient aussi les ingrédients suivants : laque d'aluminium D&C jaune n° 10 et oxyde de fer jaune. Le comprimé PAXIL CR à 25 mg contient aussi les ingrédients suivants : laque d'aluminium D&C rouge n° 30 et oxyde de fer rouge. Le comprimé PAXIL CR à 37,5 mg contient aussi les ingrédients suivants : laque d'aluminium FD&C bleu n° 2 et oxyde de fer jaune.

PAXIL CR ne contient pas d'alcool éthylique, de gluten, de sulfite ou de tartrazine.

La présentation :

PAXIL CR est offert sous forme de comprimés contenant 12,5 mg (jaunes), 25 mg (roses) ou 37,5 mg* (bleus) de paroxétine (sous forme de chlorhydrate de paroxétine).

* Les comprimés à 37,5 mg ne sont pas offerts au Canada

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.

PAXIL CR 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 PAXIL CR 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 PAXIL CR, 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 PAXIL CR de votre propre chef.

La prise de médicaments comme PAXIL CR peut augmenter le risque de problèmes sexuels qui pourraient persister même après l'arrêt du traitement, parfois pendant des mois ou des années. Signalez à votre médecin tout symptôme comme une baisse de la libido, de la satisfaction sexuelle ou de la qualité des rapports sexuels.

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 PAXIL CR 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 PAXIL CR peuvent affecter votre sperme. La fertilité pourrait donc être réduite chez certains hommes pendant le traitement par PAXIL CR.

AVANT d'utiliser PAXIL CR, 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;
- 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 prenez du tamoxifène (utilisé pour traiter le cancer du sein);
- si vous avez déjà eu une réaction allergique à des médicaments, à des aliments, etc.;
- si vous prenez des contraceptifs hormonaux oraux et que le médecin vous prescrit PAXIL CR en vue de traiter le trouble dysphorique prémenstruel;
- 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;
- si vous êtes allergique à un colorant jaune particulier soit la laque d'aluminium FD&C jaune n° 6.

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 PAXIL CR. **Si vous prenez déjà PAXIL CR 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 PAXIL CR 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 PAXIL CR 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 PAXIL CR avait été employé, on a fait état de naissances prématurées, bien qu'on ne sache pas si ces cas de prématurité sont attribuables à l'emploi de PAXIL CR.

Prise de PAXIL CR plus tard dans la grossesse

Complications possibles à la naissance (secondaires à la prise d'un antidépresseur récent, y compris PAXIL CR) :

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 PAXIL CR :

L'emploi de PAXIL CR durant la grossesse, particulièrement à la fin de celle-ci, pourrait augmenter le risque d'une maladie pulmonaire grave appelée hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né, qui entraîne des difficultés respiratoires chez les nouveau-nés peu après la naissance. Dans la population générale, l'hypertension artérielle pulmonaire persistante touche environ 1 ou 2 nouveau-nés par 1 000, mais la fréquence peut être de 4 à 6 fois plus élevée chez les nourrissons dont la mère a pris PAXIL CR en fin de grossesse.

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'arrêtiez 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 :

PAXIL CR peut provoquer une crise aiguë de glaucome. Un examen des yeux effectué avant la prise de PAXIL CR 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'œil

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

N'employez pas PAXIL CR si vous prenez, ou avez pris récemment (dans les deux dernières semaines), des inhibiteurs de la monoamine oxydase, du chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène), 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 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 par PAXIL CR;
- certains médicaments utilisés pour soulager la toux comme le dextrométhorphan.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Comment prendre PAXIL CR

- **Dépression, trouble panique et phobie sociale :** Il est très important que vous preniez PAXIL CR exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. La dose de départ est de 25 mg une fois par jour dans les cas de dépression et de 12,5 mg une fois par jour dans les cas de trouble panique. Généralement, la plupart des patients atteints de phobie sociale prennent de 12,5 à 37,5 mg par jour.
- **Trouble dysphorique prémenstruel (TDP) :** Pour le traitement du trouble dysphorique prémenstruel, la posologie usuelle est de 12,5 mg une fois par jour, commençant 14 jours avant le début prévu de vos menstruations et se terminant la première journée de celles-ci. Le médecin peut changer la dose ou l'horaire des prises en fonction de votre réponse au médicament.

Le TDP est une maladie qu'il ne faut pas confondre avec les symptômes du syndrome prémenstruel (SPM). Le médecin doit confirmer le diagnostic de TDP avant que vous puissiez prendre PAXIL CR.

- Prenez les comprimés le matin, de préférence avec des aliments. Avalez-les tout rond avec de l'eau. Vous ne devez ni les mâcher ni les écraser.
- Vous devez continuer de prendre votre médicament même si vous ne vous sentez pas mieux, car il faut parfois quelques semaines avant que PAXIL CR 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 proche, même si vous vous sentez bien. Montrez le contenant de comprimés au médecin.

En cas d'une surdose de médicament, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison de la région, même si aucun symptôme n'est présent.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, PAXIL CR 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.

Les effets secondaires les plus courants de PAXIL CR sont les suivants :

- Nausées/vomissements
- bouche sèche

- somnolence
- faiblesse
- étourdissements
- transpiration
- tremblements
- 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 d'un médicament de la classe de PAXIL CR peut aggraver davantage ces problèmes, qui pourraient persister même après l'arrêt du traitement.

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, PAXIL CR 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.

PAXIL CR 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 PAXIL CR 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, 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 par PAXIL CR 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 PAXIL CR 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 PAXIL CR, 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 : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien sur-le-champ		Obtenez immédiatement une aide médicale d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires sévères	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 (<i>incontinence urinaire</i>)		✓	
Peu fréquent	Faible nombre de plaquettes [ecchymoses ou saignements inhabituels de la peau ou d'autres régions]		✓	
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)		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien sur-le-champ		Obtenez immédiatement une aide médicale d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires sévères	Dans tous les cas	
Rare	Réactions allergiques sévères [éruption cutanée s'accompagnant de rougeur et de bosses, démangeaisons, urticaire, enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté 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 »)]			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien sur-le-champ		Obtenez immédiatement une aide médicale d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires sévères	Dans tous les cas	
Rare	Syndrome des jambes sans repos (envie irrépressible de 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'œil]			✓
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)		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien sur-le-champ		Obtenez immédiatement une aide médicale d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires sévères	Dans tous les cas	
Très rare	Syndrome sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques [combinaison de la plupart ou de la totalité des symptômes suivants : confusion, agitation, transpiration, tremblements, frissons, forte fièvre, hallucinations, réflexe soudain des muscles (secousse), raideur musculaire, grande agitation ou irritabilité, battements du cœur rapides]. La gravité des symptômes peut augmenter, menant à une perte de conscience.			✓
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 rare	Une éruption 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			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien sur-le-champ		Obtenez immédiatement une aide médicale d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires sévères	Dans tous les cas	
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	<ul style="list-style-type: none"> - 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. Si vous observez un effet inattendu pendant votre traitement par PAXIL CR, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Gardez tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez le médicament à une température de 15 à 25 °C.
- Tenez le contenant bien fermé.
- Si votre médecin vous demande d'arrêter de prendre PAXIL CR, veuillez retourner les quantités restantes à votre pharmacien.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous aurez peut-être à consulter de nouveau ce dépliant. Ne le jetez pas avant d'avoir terminé de prendre votre médicament. On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : <http://www.gsk.ca> ou en communiquant avec le promoteur, GlaxoSmithKline Inc. 7333 Mississauga Road Mississauga (Ontario) L5N 6L4 1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 18 juin 2020

©2020 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.