

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **BIO-PAROXÉTINE**

Comprimés de paroxétine USP

10 mg, 20 mg et 30 mg de paroxétine (sous forme de chlorhydrate de paroxétine hémihydraté)

Antidépresseur / Antiobsessionnel / Antipanique / Anxiolytique /
Phobie sociale (trouble d'anxiété sociale) / Thérapie de stress post-traumatique

Biomed Pharma
1B-9450 Boulevard Langelier.
Montreal, Quebec
H1P 3H8

Date de révision :
Le 27 mai 2021

Numéro de contrôle : 251707

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	25
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	31
SURDOSAGE	34
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	36
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	38
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	38
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	40
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	40
ESSAIS CLINIQUES	41
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	43
TOXICOLOGIE	45
RÉFÉRENCES	48
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	53

Pr **BIO-PAROXETINE**

Comprimés de paroxétine USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimés 10 mg, 20 mg, 30 mg	Phosphate de calcium dibasique dihydraté, hypromellose, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane, macrogol/PEG 400, Polysorbate 80, laque d'aluminium jaune n° 10 (comprimés à 10 mg seulement), laque d'aluminium jaune n° 6 jaune orangé (comprimés à 10 mg seulement), laque d'aluminium rouge n° 30 <i>Helindon Pink</i> (comprimés à 20 mg seulement), laque d'aluminium bleu n° 2 carmin d'indigo (comprimés à 30 mg seulement)

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

Dépression

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

Des études cliniques ont montré que le traitement continu par le chlorhydrate de paroxétine, dans le trouble dépressif modéré ou modérément grave, est efficace pendant au moins six mois (voir Essais cliniques, Dépression).

Trouble obsessionnel-compulsif

BIO-PAROXETINE est indiqué pour le traitement symptomatique du trouble obsessionnel-compulsif (TOC). Les obsessions ou compulsions doivent être dérangeantes, produire une détresse marquée, occuper beaucoup de temps ou nuire de façon importante au fonctionnement professionnel ou social du sujet.

Trouble panique

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

Le trouble panique (voir DSM-IV) est caractérisé par des crises de panique récurrentes, inattendues, à savoir des périodes discontinues de peur ou de malaise intenses, où au moins 4

des symptômes suivants apparaissent brusquement pour atteindre un pic en moins de 10 minutes : (1) palpitations, battements cardiaques intenses ou fréquence cardiaque accélérée; (2) sudation; (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) vertige, déséquilibre, sensation ébrieuse ou d'évanouissement imminent; (9) déréalisations (sensation d'irréalité) ou dépersonnalisation (détachement de soi-même); (10) peur de perdre le contrôle; (11) peur de mourir; (12) paresthésies (engourdissement ou picotements); (13) frissons ou bouffées de chaleur.

Phobie sociale (trouble d'anxiété sociale)

BIO-PAROXETINE est indiqué pour le soulagement symptomatique de la phobie sociale généralisée, trouble caractérisé par la peur marquée et persistante, l'anticipation anxieuse, ou l'évitement de diverses situations sociales (p. ex. : interaction avec des étrangers, participation à des fêtes, contacts avec des personnes en position d'autorité) ou de performance (p. ex. : manger, écrire ou travailler sous le regard d'autrui, parler en public). Le diagnostic de phobie sociale ne doit être posé que si la peur, l'anticipation anxieuse ou l'évitement des situations sociales ou de performance perturbe significativement la vie quotidienne, le fonctionnement professionnel ou la vie sociale, ou cause une détresse importante.

Anxiété généralisée

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

État de stress post-traumatique

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

L'ESPT, tel que défini dans le DSM-IV, comprend l'exposition à un événement traumatique impliquant un risque de mort ou de blessures importantes, ou de menaces à l'intégrité physique du sujet ou d'autres personnes, ayant déclenché une réaction de peur intense, d'impuissance ou d'horreur. Les symptômes résultant de l'exposition à l'événement traumatique comprennent : sentiment de revivre l'événement (souvenirs répétitifs et envahissants, *flash-back*, cauchemars répétés), détresse psychologique et réaction physiologique intenses devant des stimuli évoquant l'événement traumatique; évitement de situations associées au traumatisme, incapacité de se souvenir des détails du traumatisme et/ou émoussement affectif général (baisse d'intérêt envers des activités importantes, détachement d'autrui, restriction des affects ou sentiment d'avenir bloqué); symptômes d'activation neurovégétative (hypervigilance, réaction de sursaut exagérée, troubles du sommeil, difficultés de concentration, irritabilité ou accès de colère).

Le diagnostic d'état de stress post-traumatique (ESPT) ne doit être posé que si les symptômes sont présents depuis au moins un mois et entraînent une détresse cliniquement évidente ou une perturbation importante du fonctionnement social ou professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

Prise de chlorhydrate de paroxétine au long cours

L'efficacité au long cours du chlorhydrate de paroxétine (plus de 8 semaines dans l'anxiété

généralisée, plus de 12 semaines dans les autres indications) n'a pas encore été établie dans des études contrôlées sur le TOC, le trouble panique, la phobie sociale, l'anxiété généralisée et l'état de stress post-traumatique. Le médecin qui prescrit du chlorhydrate de paroxétine pour ces indications pendant une longue période doit réévaluer périodiquement l'efficacité à long terme du médicament au cas par cas (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

Gériatrie (> 65 ans)

Les études cliniques indiquent des différences, dans le profil pharmacocinétique de la paroxétine, entre les patients âgés et les adultes jeunes, qui pourraient produire des différences d'innocuité ou d'efficacité. Ce sujet est abordé brièvement dans les sections appropriées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières - Gériatrie; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Pédiatrie (< 18 ans)

BIO-PAROXETINE n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité : Le chlorhydrate de paroxétine est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité connue au médicament ou à l'un de ses ingrédients. Pour la liste complète, voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase : On a rapporté, lors de la coadministration d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), des réactions graves et parfois mortelles (dont hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité autonome parfois accompagnée de fluctuation rapide des signes vitaux, et changements de l'état mental dont agitation extrême progressant vers le délire et le coma). Ces réactions sont également survenues, après l'arrêt récent d'un ISRS ou au début d'un traitement par un IMAO. Certains tableaux cliniques évoquaient le syndrome sérotoninergique ou le syndrome malin des neuroleptiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques). Le chlorhydrate de paroxétine ne doit pas être associé à un IMAO (dont le linézolide, antibiotique et inhibiteur réversible non sélectif de la MAO, et le bleu de méthylène [chlorure de méthylthioninium]) ni administrée moins de 2 semaines après la fin d'un traitement par un IMAO. Après 2 semaines, on peut commencer avec prudence un traitement par le chlorhydrate de paroxétine, avec augmentation graduelle de la posologie jusqu'à réponse optimale. Il faut attendre 2 semaines, après l'arrêt d'un traitement par le chlorhydrate de paroxétine, avant de commencer un traitement par un IMAO.

Thioridazine : L'administration de thioridazine en monothérapie déclenche un allongement de l'intervalle QTc associé à de graves arythmies ventriculaires, dont des arythmies de type torsades de pointes, et à des morts subites. Cet effet semble être proportionnel à la dose. Une étude *in vivo* suggère que les inhibiteurs de l'isoenzyme 2D6 des cytochromes P450, dont certains ISRS comme la paroxétine, la fluoxétine et la fluvoxamine, font augmenter la concentration

plasmatique de thioridazine. Le chlorhydrate de paroxétine ne doit donc pas être administré en association avec la thioridazine, ni moins de 2 semaines après la fin d'un traitement par la thioridazine. Il faut attendre 2 semaines, après l'arrêt du chlorhydrate de paroxétine, avant de commencer un traitement par la thioridazine.

Pimozide : La coadministration de chlorhydrate de paroxétine et de pimozide est contre-indiquée, car le chlorhydrate de paroxétine fait augmenter la concentration plasmatique de pimozide. Cette augmentation peut provoquer un allongement de l'intervalle QT et causer des arythmies sévères, dont des torsades de pointes (voir Interactions médicamenteuses).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, DONT L'AUTOMUTILATION.

Enfants et adolescents : données des essais cliniques contrôlés par placebo

- **Selon de récentes analyses de bases de données issues d'essais cliniques contrôlés contre placebo portant sur l'innocuité des ISRS et d'autres nouveaux antidépresseurs, l'utilisation de ces médicaments chez des patients de moins de 18 ans pourrait être associée à des changements comportementaux et émotionnels, dont un risque accru d'idées et de comportements suicidaires par comparaison au placebo.**
- **Le nombre réduit de patients dans ces bases de données et la variabilité du taux observé dans les groupes témoins ne permettent pas de tirer des conclusions fiables sur le profil d'innocuité de ces médicaments.**

Adultes, enfants et adolescents : données additionnelles

- **On a fait état dans certains essais cliniques et rapports de pharmacovigilance, au sujet des ISRS et d'autres nouveaux antidépresseurs, chez l'enfant et l'adulte, d'événements indésirables graves de type agitation associés à des actes pouvant nuire au patient ou à autrui. Ces événements de type agitation comprenaient : acathésie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, comportement agressif et dépersonnalisation. Dans certains cas, ces événements se sont produits quelques semaines après le début du traitement.**

On conseille de surveiller de près les idées suicidaires et autres indicateurs de comportement potentiellement suicidaire, dont les changements émotionnels et comportementaux de type agitation, quel que soit l'âge du patient. Cette surveillance inclut les changements comportementaux et émotifs de 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 associés à l'arrêt du traitement : Il ne FAUT PAS interrompre brusquement un traitement par le chlorhydrate de paroxétine, en raison du risque de symptômes associés à l'arrêt du médicament. Une fois la décision médicale prise de mettre fin au traitement par un ISRS ou un autre antidépresseur récent, on recommande de réduire graduellement la dose, et non de cesser brusquement le traitement.

Arrêt du traitement par le chlorhydrate de paroxétine

À l'arrêt du traitement, quelle qu'ait été l'indication du traitement par le chlorhydrate de paroxétine, il faut surveiller l'apparition de symptômes associés à l'arrêt (p. ex. : étourdissements, trouble du sommeil incluant des rêves anormaux, troubles sensoriels [dont paresthésies, sensations de décharge électrique et acouphènes], agitation, anxiété, céphalées, tremblements, confusion, diarrhée, nausées, vomissements et sudation, ou d'autres symptômes à portée clinique potentielle) (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables rapportées à l'arrêt du traitement (ou lors de réduction de posologie), Réactions indésirables rapportées en pharmacovigilance). Dans la mesure du possible, on recommande de réduire graduellement la posologie plutôt que de mettre fin abruptement au traitement. En cas de symptômes intolérables, après diminution de la posologie ou arrêt du traitement, il faut réajuster la posologie en fonction de la réponse clinique (voir EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Chlorhydrate de paroxétine durant la grossesse - Effets sur les nouveau-nés

Des études épidémiologiques sur l'issue de la grossesse après la prise d'antidépresseurs durant le premier trimestre ont rapporté un risque accru de malformations congénitales, notamment cardiovasculaires (p. ex. : communication interventriculaire ou interauriculaire), sous paroxétine. Si une grossesse survient sous chlorhydrate de paroxétine, on doit envisager de passer à d'autres options thérapeutiques. Il ne faut poursuivre le traitement par le chlorhydrate de paroxétine, chez une patiente donnée, que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques potentiels. En présence d'un désir de grossesse, ou durant le premier trimestre de la grossesse, la prise de paroxétine ne doit être envisagée qu'après avoir évalué les autres options thérapeutiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Des rapports de pharmacovigilance ont signalé, chez certains nouveau-nés exposés au chlorhydrate de paroxétine, aux ISRS (inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine) ou à d'autres nouveaux antidépresseurs vers la fin du troisième trimestre de la grossesse, des complications ayant nécessité une prolongation de l'hospitalisation, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde. Ces complications peuvent survenir dès la naissance. Avant d'administrer du chlorhydrate de paroxétine à une femme enceinte au troisième trimestre, le médecin devrait donc bien évaluer les risques et les avantages du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières - Troisième trimestre de la grossesse).

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 de baisse d'efficacité du tamoxifène, en association avec un ISRS, dont le chlorhydrate de paroxétine

Le tamoxifène, antitumoral, est un promédicament nécessitant une activation métabolique par l'isoenzyme CYP2D6. L'inhibition de CYP2D6 peut abaisser la concentration plasmatique d'un dérivé primaire actif du tamoxifène, l'endoxifène. La prise prolongée d'inhibiteurs du CYP2D6, dont certains ISRS, avec le tamoxifène peut provoquer une diminution persistante de la concentration d'endoxifène (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tamoxifène). Certaines études ont démontré que l'efficacité du tamoxifène (telle qu'évaluée par le taux de rechute cancéreuse ou de mortalité par cancer du sein) pouvait être abaissée lors d'association avec le chlorhydrate de paroxétine, par suite d'inhibition irréversible de CYP2D6 par la paroxétine. Le risque pourrait augmenter avec la durée de l'association. Lors de la prise de tamoxifène dans le traitement du cancer du sein, le prescripteur devrait envisager de prescrire un antidépresseur inhibant le moins possible les isoenzymes CYP2D6.

Perturbation psychomotrice

Bien que, dans les études contrôlées par placebo sur des sujets normaux, la paroxétine n'ait causé ni sédation ni atteinte psychomotrice, les patients doivent être avisés d'éviter la conduite automobile et l'utilisation de machines dangereuses avant d'être raisonnablement certains que le chlorhydrate de paroxétine ne les affecte pas.

Risque de fracture

Des études épidémiologiques ont révélé un risque accru de fractures avec certains antidépresseurs, dont les ISRS. Le risque semble plus marqué en début de traitement, mais il demeure significatif par la suite. Il faut songer au risque de fracture chez les patients prenant du chlorhydrate de paroxétine. En présence d'âge avancé ou de facteurs de risque de fracture, il faut aviser les patients que certaines réactions indésirables peuvent accroître le risque de chutes (p. ex. : étourdissements, hypotension orthostatique, surtout en début de traitement, mais aussi peu de temps après l'arrêt du médicament). Les données préliminaires d'études observationnelles montrent une association entre les ISRS et une faible densité osseuse chez les patients âgés des deux sexes. D'ici à la parution d'autres données, on ne peut exclure un effet sur la densité osseuse du traitement à long terme par les ISRS, dont le chlorhydrate de paroxétine, ce qui pourrait augmenter le risque de fracture, en présence d'ostéoporose ou de tout autre facteur augmentant le risque de fracture osseuse.

D'autres précautions :

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir données animales dans TOXICOLOGIE.

Appareil cardiovasculaire

Le chlorhydrate de paroxétine n'a pas été étudié (ni utilisé à fréquence appréciable) en présence

d'infarctus récent ou de maladie cardiaque instable. En présence de maladie cardiaque, les précautions d'usage s'imposent.

Maladies concomitantes

L'expérience clinique avec le chlorhydrate de paroxétine en présence de maladies générales concomitantes est limitée. La prudence s'impose lors de l'administration de chlorhydrate de paroxétine en présence de maladie ou d'affection pouvant perturber le métabolisme ou la réponse hémodynamique.

Risque de dépendance

On n'a pas étudié systématiquement, ni chez l'animal ni chez l'humain, le potentiel d'abus, de tolérance ou de dépendance physique relié au chlorhydrate de paroxétine. Le médecin doit évaluer soigneusement les antécédents de toxicomanie et, le cas échéant, surveiller les signes de mauvaise utilisation ou de surutilisation de chlorhydrate de paroxétine.

Endocrinologie et métabolisme

Augmentation du taux de cholestérol : Plusieurs études du domaine public ont révélé une augmentation du taux de LDL-cholestérol de ~10 %, chez des volontaires et des patients sous paroxétine durant 8 à 12 semaines, qui disparaissaient généralement à la fin du traitement. De plus, lors des études cliniques contrôlées par placebo, les patients dont les lipides étaient surveillés avant et pendant le traitement présentaient une augmentation moyenne du taux de cholestérol total de ~1,5 mg/dl sous paroxétine (n = 653) par rapport à une baisse moyenne de ~5,0 mg/dl sous placebo (n = 379). La fréquence d'une augmentation (par rapport au départ) ≥45 mg/dl était de 6,6 % sous paroxétine par rapport à 2,6 % sous placebo (voir Surveillance et épreuves de laboratoire, Augmentation du taux de cholestérol).

Il faut tenir compte de ces données en présence de facteurs de risque cardiaque chez un patient à traiter.

Hématologie

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

On doit mettre en garde les patients au sujet du risque de saignement associé à l'emploi concomitant de chlorhydrate de paroxétine et d'AINS, d'AAS ou d'autres médicaments pouvant agir sur la coagulation (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments ayant un effet sur la fonction plaquettaire). La prudence est de mise chez les

patients qui ont des antécédents de troubles hémorragiques ou qui présentent des affections les y prédisposant (p. ex., thrombocytopénie) (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Foie/Voies biliaires/Pancréas

Atteinte hépatique : Les études pharmacocinétiques sur le chlorhydrate de paroxétine, en présence d'insuffisance hépatique à portée clinique, suggèrent un allongement de la demi-vie d'élimination et une augmentation du taux plasmatique de médicament dans ce contexte. Il faut donc administrer le chlorhydrate de paroxétine avec prudence dans ce contexte et utiliser une posologie réduite (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance hépatique).

Immunitaire

Hypersensibilité : L'enrobage du comprimé à 10 mg contient un colorant azoïque (laque d'aluminium FD&C jaune n° 6) qui pourrait causer des réactions allergiques.

Neurologie

Épilepsie : Comme tous les antidépresseurs, le chlorhydrate de paroxétine doit être utilisé avec prudence en présence d'épilepsie.

Convulsions : Lors des essais cliniques, la fréquence globale des convulsions était de 0,15 % sous chlorhydrate de paroxétine. Toutefois, les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs étaient exclus des essais. Il faut administrer le médicament avec prudence en présence de tels antécédents. Il faut mettre fin au traitement si des convulsions surviennent.

Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques : Dans de rares cas, un syndrome sérotoninergique ou un tableau évoquant le syndrome malin des neuroleptiques ont été signalés sous chlorhydrate de paroxétine, plus particulièrement en association avec d'autres agents sérotoninergiques et/ou neuroleptiques et antipsychotiques. Ces syndromes pouvant mettre la vie du patient en danger, on doit interrompre l'administration de chlorhydrate de paroxétine, et amorcer un traitement de soutien, à l'apparition d'un ensemble de symptômes tels que : hyperthermie, rigidité, myoclonies, instabilité du système nerveux autonome avec fluctuation rapide possible des signes vitaux, modifications de l'état mental, y compris confusion, irritabilité, agitation extrême évoluant vers le délire et le coma. À cause du risque de syndrome sérotoninergique ou de syndrome malin des neuroleptiques, le chlorhydrate de paroxétine ne doit pas être administré en association avec un IMAO (dont le linézolide, antibiotique et inhibiteur réversible non sélectif de la MAO, et le bleu de méthylène [chlorure de méthylthioninium]) ou avec un précurseur de la sérotonine (comme le L-tryptophane et l'oxitriptan); il faut user de prudence lors d'association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, lithium, tramadol, millepertuis, la plupart des antidépresseurs tricycliques) ou antipsychotiques (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Ophtalmologie

Glaucome à angle fermé : À l'instar d'autres antidépresseurs, le chlorhydrate de paroxétine peut causer une mydriase qui peut déclencher une crise de glaucome à angle fermé chez un patient dont l'angle cornéen est anatomiquement étroit. On doit user de prudence lorsque le chlorhydrate de paroxétine est prescrit à des patients présentant des angles étroits non traités. Le

glaucome à angle ouvert n'est pas un facteur de risque de glaucome à angle fermé. On doit informer les patients de consulter un médecin immédiatement en présence de douleur oculaire, d'altérations de la vue ou encore d'enflure ou de rougeur des yeux ou dans la région oculaire.

Psychiatrie

Suicide : Le risque de tentative de suicide, qui fait partie de la dépression, peut persister jusqu'à la rémission. Les patients atteints de dépression, qu'ils prennent ou non des antidépresseurs, peuvent présenter une aggravation de leurs symptômes dépressifs ou encore voir apparaître des idées ou des comportements suicidaires. Néanmoins, il faut surveiller de près les patients à risque suicidaire élevé tout au long du traitement et envisager une éventuelle hospitalisation. Pour diminuer le risque de surdose, il faut prescrire la plus petite quantité de chlorhydrate de paroxétine compatible avec un traitement adéquat.

En raison de l'association bien établie entre la dépression et d'autres troubles mentaux, les précautions observées en cas de dépression devraient également être observées devant d'autres problèmes psychiatriques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation).

Activation de la manie ou de l'hypomanie : Lors d'essais cliniques dont l'échantillon comportait principalement des patients atteints de dépression unipolaire, environ 1 % des sujets sous chlorhydrate de paroxétine ont présenté des réactions maniaques. Dans le sous-groupe des patients bipolaires, la fréquence de manie était de 2 %. Comme tous les médicaments efficaces contre la dépression, le chlorhydrate de paroxétine doit être utilisé avec prudence en présence d'antécédents maniaques.

Un épisode de dépression majeure peut constituer la première manifestation d'un trouble bipolaire. Le risque d'épisode maniaque, chez les patients atteints de trouble bipolaire, augmente lorsqu'ils reçoivent uniquement des antidépresseurs. Il faut donc, avant de commencer à traiter un patient contre la dépression, évaluer le risque de trouble bipolaire.

Électroconvulsivothérapie (ECT) : L'efficacité et l'innocuité d'associer le chlorhydrate de paroxétine et une ECT n'ont pas été étudiées.

Reins

Hyponatrémie : On a signalé plusieurs cas d'hyponatrémie, apparemment réversible à l'arrêt du traitement par le chlorhydrate de paroxétine. Il s'agissait généralement de patients âgés, mais parfois de patients sous diurétiques ou en hypovolémie pour d'autres raisons.

Insuffisance rénale : Le chlorhydrate de paroxétine subissant une importante biotransformation hépatique, l'excrétion de la molécule mère dans l'urine est peu importante. Des études pharmacocinétiques à dose unique, en présence d'insuffisance rénale cliniquement importante, suggèrent que le taux sérique de paroxétine soit élevé dans ce contexte. Il faut donc administrer la paroxétine avec prudence, et utiliser une posologie réduite, en présence d'insuffisance rénale cliniquement importante (voir 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

Qualité du sperme : Certaines études cliniques ont montré que les ISRS (dont le chlorhydrate de paroxétine) pouvaient affecter la qualité du sperme, avec retour à la normale à la fin du traitement. Chez certains hommes, ce changement pourrait affecter la fertilité (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 sous ISRS au premier trimestre :

Des études épidémiologiques sur l'issue de la grossesse après la prise d'antidépresseurs durant le premier trimestre ont rapporté un risque accru de malformations congénitales, notamment cardiovasculaires (p. ex. : communication interventriculaire ou interauriculaire), sous paroxétine. Les données suggèrent que le risque de malformation cardiovasculaire chez le nouveau-né est d'environ 1/50 (2 %) sous paroxétine alors que, dans la population en général, il est de 1/100 (1 %). La gravité des communications anormales va des formes asymptomatiques à résolution spontanée aux formes symptomatiques nécessitant correction chirurgicale. Les données sur la gravité des communications anormales rapportées dans les études ne sont pas disponibles.

Le chlorhydrate de paroxétine et la grossesse (en cours ou désirée) :

Les patientes devenant enceintes sous chlorhydrate de paroxétine, ou désirant le devenir, doivent être avisées du risque accru (estimation courante) posé au fœtus par le chlorhydrate de paroxétine par rapport à d'autres antidépresseurs. L'examen de bases de données supplémentaires et 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, dont le passage à un autre antidépresseur ou un traitement non pharmacologique (p. ex. : thérapie cognitivo-comportementale). Le traitement par le chlorhydrate de paroxétine ne doit être maintenu, chez une patiente donnée, que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques potentiels.

À cause du risque de symptômes liés à l'arrêt du traitement, on recommande de diminuer graduellement la posologie du chlorhydrate de paroxétine plutôt que d'interrompre brusquement le traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt du traitement par le chlorhydrate de paroxétine, EFFETS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables rapportées à l'arrêt du traitement, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Arrêt du traitement).

Instauration d'un traitement par la paroxétine : En présence de grossesse au premier trimestre ou de désir de grossesse, on ne doit envisager d'instaurer un traitement par la paroxétine qu'après avoir examiné les autres options thérapeutiques.

Complications associées aux ISRS en fin de troisième trimestre :

Des rapports de pharmacovigilance ont signalé, chez certains nouveau-nés exposés au chlorhydrate de paroxétine, aux ISRS (inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine) ou à d'autres nouveaux antidépresseurs vers la fin du troisième trimestre de la grossesse, des complications ayant nécessité une prolongation de l'hospitalisation, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde. Ces complications peuvent survenir dès la naissance. Parmi les constatations cliniques, on a signalé détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, troubles de l'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, réflexes augmentés, tremblements, énervement, irritabilité et pleurs incessants. Ces caractéristiques sont compatibles avec un effet toxique direct des ISRS (ou d'autres nouveaux antidépresseurs), ou encore à un syndrome lié à l'arrêt du traitement. Il est à noter que dans certains cas, l'ensemble des manifestations s'apparentait au syndrome sérotoninergique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique/ syndrome malin des neuroleptiques). Avant d'administrer du chlorhydrate de paroxétine à une femme enceinte au troisième trimestre, le médecin devrait donc bien évaluer les risques et les avantages du traitement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, Grossesse au troisième trimestre).

Exposition aux ISRS (dont la paroxétine) et risque d'HPPN :

Des études épidémiologiques sur l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN) ont montré que la prise d'ISRS (dont le chlorhydrate de paroxétine) durant la grossesse (particulièrement en fin de grossesse) était associée à un risque accru d'HPPN. Cette affection, dont la fréquence est de 1-2/1 000 naissances vivantes dans la population en général, est associée à une augmentation importante de morbidité et de mortalité. Dans une étude cas-témoin rétrospective de 377 femmes aux nouveau-nés atteints d'HPPN et de 836 femmes aux nouveau-nés sains, le risque d'HPPN était 6 fois plus élevé chez les nouveau-nés exposés aux ISRS après la 20^e semaine de gestation, par rapport aux nouveau-nés non exposés aux antidépresseurs durant la grossesse (rapport de cotes 6,1; IC à 95 % : 2,2 - 16,8). Une analyse des données du Registre médical suédois des naissances, portant sur 831 324 bébés nés entre 1997 et 2005, a révélé que le risque d'HPPN était 2 fois plus élevé environ lorsque la mère rapportait la prise d'ISRS durant le premier trimestre de la grossesse (rapport de cotes 2,4; IC à 95 % : 1,2 - 4,3) et 4 fois plus élevé lorsque la mère rapportait la prise d'ISRS au premier trimestre et en fin de grossesse (rapport de cotes 3,6; IC à 95 % : 1,2 - 8,3).

Allaitement : La concentration de paroxétine retrouvée dans le lait maternel est la même que dans le plasma. Les femmes sous paroxétine ne doivent pas allaiter, sauf si le médecin traitant juge l'allaitement nécessaire, auquel cas le nourrisson devra être surveillé de près.

Pédiatrie (<18 ans) : Le chlorhydrate de paroxétine n'est pas indiquée avant 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation); voir aussi INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Pédiatrie; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, Pédiatrie).

Les études cliniques contrôlées sur la dépression n'ayant pas démontré l'efficacité de la

paroxétine avant 18 ans, elles ne permettent pas de recommander l'utilisation du médicament dans ce contexte. De plus, on a rapporté une fréquence accrue d'événements indésirables liés à des changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation, sous paroxétine par rapport au placebo, dans les études contrôlées sur la dépression, le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) et la phobie sociale (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables rapportées lors des essais cliniques, Pédiatrie).

Gériatrie (≥65 ans) : La concentration plasmatique de chlorhydrate de paroxétine augmente en gériatrie, et la demi-vie d'élimination s'allonge, par rapport aux sujets jeunes (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). En gériatrie, la posologie de départ et d'entretien devrait être la plus faible produisant une efficacité clinique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). L'évaluation d'environ 800 sujets âgés (≥65 ans) sous chlorhydrate de paroxétine (de 10 à 40 mg par jour) dans les essais cliniques ayant précédé la mise en marché du médicament à l'échelle mondiale n'a révélé aucune particularité du profil des réactions indésirables en gériatrie par rapport aux patients plus jeunes. On ne peut toutefois éliminer la possibilité de différences d'innocuité ou d'efficacité liées à l'âge, en cas d'utilisation prolongée, particulièrement en présence d'autres maladies générales ou de prise d'autres médicaments.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Augmentation du taux de cholestérol : Lors des études cliniques contrôlées par placebo, chez les patients dont les lipides étaient surveillés avant et pendant le traitement, la fréquence d'une augmentation (par rapport au départ) ≥45 mg/dl était de 6,6 % sous paroxétine par rapport à 2,6 % des patients sous placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Épreuves de laboratoires - Cholestérol et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme).

Il faut tenir compte de ces données dans le traitement de patients présentant des facteurs de risque cardiaque.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Réactions indésirables fréquentes :

Les réactions indésirables le plus fréquemment observées sous chlorhydrate de paroxétine lors des essais cliniques, et à fréquence moins marquée sous placebo, sont les suivants : nausées, somnolence, sudation, tremblement, asthénie, étourdissement, sécheresse de la bouche, insomnie, constipation, diarrhée, diminution de l'appétit et dysfonctionnement sexuel chez l'homme (voir tableaux 1 et 2).

Réactions indésirables motivant l'arrêt du traitement :

Parmi les plus de 4 000 patients sous chlorhydrate de paroxétine dans l'ensemble des essais cliniques sur la dépression à travers le monde, 21 % ont abandonné le traitement par suite de réactions indésirables. Dans les études sur le trouble obsessionnel-compulsif, le trouble panique, la phobie sociale, l'anxiété généralisée et l'état de stress post-traumatique, le taux d'abandon par suite de réaction indésirable, sous chlorhydrate de paroxétine, était respectivement de 11,8 % (64/542), 9,4 % (44/469), 16,1 % (84/522), 10,7 % (79/735) et 11,7 % (79/676). Les réactions ayant le plus fréquemment (≥ 1 % des patients) motivé l'arrêt du traitement comprennent : asthénie, céphalée, nausée, somnolence, insomnie, agitation, tremblement, étourdissement, constipation, impuissance, éjaculation anormale, transpiration et diarrhée.

Réactions indésirables liées à l'arrêt du traitement (ou à une baisse de posologie)

Essais cliniques

Les réactions indésirables suivantes ont été rapportées à fréquence ≥ 2 % sous chlorhydrate de paroxétine, et au moins 2 fois plus souvent que sous placebo : rêves anormaux (2,3 % c. 0,5 %), paresthésies (2,0 % c. 0,4 %) et étourdissements (7,1 % c. 1,5 %).

Dans la plupart des cas, ces effets étaient légers ou modérés, transitoires, et ne nécessitaient aucune intervention médicale. On les a observés lors d'essais cliniques sur l'anxiété généralisée et l'état de stress post-traumatique, avec diminution graduelle de la posologie de la façon suivante : baisse de 10 mg chaque semaine jusqu'à 20 mg par jour. Une fois la posologie de 20 mg/jour atteinte, les patients la conservaient 1 semaine puis cessaient le traitement.

Pharmacovigilance

Des signalements spontanés de réactions indésirables liées à l'arrêt (brusque, surtout) du chlorhydrate de paroxétine ont fait état de : étourdissement, perturbation sensorielle (dont paresthésies, sensations de décharge électrique et acouphènes), agitation/nervosité, anxiété, nausées, tremblement, confusion, diarrhée, vomissement, sudation, céphalée et trouble du sommeil (rêves anormaux). Ces symptômes sont généralement légers ou modérés, mais ils sont parfois graves. Ils surviennent généralement dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement, mais on a rapporté de très rares cas de symptômes analogues lors de l'oubli d'une dose. Les symptômes, généralement transitoires, disparaissent pour la plupart en 2 semaines; on a toutefois rapporté des symptômes prolongés chez certains patients (2-3 mois et plus). On a également rapporté des symptômes liés à l'arrêt du traitement avec d'autres inhibiteurs sélectifs du

recaptage de la sérotonine.

Lors de l'arrêt du traitement, il faut surveiller l'apparition de symptômes, quels qu'ils soient, indépendamment de l'indication du traitement par le chlorhydrate de paroxétine au départ. En cas de symptômes intolérables après une baisse de la posologie ou l'arrêt du traitement, il faut réajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Réactions indésirables du médicament rapportées au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, la fréquence des effets indésirables pourrait différer de celle observée en pratique. Cette fréquence ne saurait être comparée à celle obtenue lors d'essais cliniques sur un autre produit. Les informations provenant d'essais cliniques permettent de relever les effets secondaires liés au médicament et de donner une idée approximative de leur fréquence.

Fréquence lors des essais cliniques contrôlés

Adultes

Lors des essais cliniques, des doses multiples de chlorhydrate de paroxétine ont été administrées à 4 126 cas de dépression, à 542 cas de TOC, à 469 cas de trouble panique, à 522 cas de phobie sociale, à 735 cas d'anxiété généralisée et à 676 cas d'état de stress post-traumatique. Les réactions indésirables associées à la paroxétine ont été notées par les chercheurs à partir d'une terminologie de leur choix.

Par conséquent, il est impossible de fournir une estimation significative de la proportion de sujets affectée par ces réactions indésirables sans les grouper au préalable en un nombre réduit de catégories normalisées.

Le tableau 1 présente les réactions indésirables survenues à une fréquence ≥ 1 % dans les essais de courte durée (6 semaines), à diverses posologies (20-50 mg/jour), contrôlés par placebo, sur la dépression. (De plus, 460 patients ont participé à une étude contrôlée par placebo à posologie fixe.)

Le tableau 2 présente les réactions indésirables survenues à une fréquence ≥ 2 % sous chlorhydrate de paroxétine, dans des essais contrôlés par placebo, soit de 12 semaines sur le TOC (20 et 60 mg par jour), ou de 10 à 12 semaines sur le trouble panique (de 10 à 60 mg par jour), de 12 semaines sur la phobie sociale (de 20 à 50 mg par jour), de 8 semaines sur l'anxiété généralisée (de 10 à 50 mg/jour) ou encore de 12 semaines sur l'état de stress post-traumatique (de 20 à 50 mg par jour).

Le médecin doit réaliser que ces chiffres ne permettent pas de prédire la fréquence des réactions indésirables en pratique courante, puisque les caractéristiques des patients et d'autres facteurs diffèrent de ceux qui prévalaient pendant les essais cliniques. De même, les fréquences mentionnées ne peuvent être comparées aux valeurs obtenues dans d'autres essais cliniques où les traitements, les usages et les investigateurs n'étaient pas les mêmes. Les fréquences mentionnées fournissent néanmoins au médecin des renseignements de base pour évaluer la contribution

relative des facteurs médicamenteux et non médicamenteux à l'incidence des réactions indésirables dans la population étudiée. Les réactions indésirables rapportées ont été classées selon une terminologie fondée sur le dictionnaire COSTART (essais sur la dépression) et sur l'ADECS, dictionnaire COSTART modifié (essais sur le TOC et le trouble panique).

Tableau 1 Essais cliniques contrôlés à court terme sur la dépression (posologie variable) -- Réactions indésirables survenues pendant le traitement¹

Système ou organe	Terme privilégié	Paroxétine (n=421)	Placebo (n=421)
Organisme entier	Céphalée	17,6 %	17,3 %
	Asthénie	15,0 %	5,9 %
	Douleur abdominale	3,1 %	4,0 %
	Fièvre	1,7 %	1,7 %
	Douleur thoracique	1,4 %	2,1 %
	Traumatisme	1,4 %	0,5 %
	Dorsalgie	1,2 %	2,4 %
Cardiovasculaire	Palpitations	2,9 %	1,4 %
	Vasodilatation	2,6 %	0,7 %
	Hypotension orthostatique	1,2 %	0,5 %
Peau	Sudation	11,2 %	2,4 %
	Éruption cutanée	1,7 %	0,7 %
Appareil digestif	Nausées	25,7 %	9,3 %
	Bouche sèche	18,1 %	12,1 %
	Constipation	13,8 %	8,6 %
	Diarrhée	11,6 %	7,6 %
	Diminution de l'appétit	6,4 %	1,9 %
	Flatulence	4,0 %	1,7 %
	Vomissement	2,4 %	1,7 %
	Trouble de l'oropharynx ²	2,1 %	0,0 %
	Dyspepsie	1,9 %	1,0 %
Augmentation de l'appétit	1,4 %	0,5 %	
Appareil locomoteur	Myopathie	2,4 %	1,4 %
	Myalgie	1,7 %	0,7 %
	Myasthénie	1,4 %	0,2 %
Système nerveux	Somnolence	23,3 %	9,0 %
	Étourdissements	13,3 %	5,5 %
	Insomnie	13,3 %	6,2 %
	Tremblements	8,3 %	1,9 %
	Nervosité	5,2 %	2,6 %
	Anxiété	5,0 %	2,9 %
	Paresthésie	3,8 %	1,7 %
	Baisse de la libido	3,3 %	0,0 %
	Agitation	2,1 %	1,9 %
	Sensation d'ébriété	1,7 %	0,7 %
	Myoclonie	1,4 %	0,7 %
	Stimulation du SNC	1,2 %	3,6 %
Confusion	1,2 %	0,2 %	
Appareil respiratoire	Trouble respiratoire ³	5,9 %	6,4 %
	Bâillements	3,8 %	0,0 %
	Pharyngite	2,1 %	2,9 %
Organes des sens	Vision embrouillée	3,6 %	1,4 %
	Dysgueusie	2,4 %	0,2 %
Appareil génito-urinaire	*Éjaculation anormale ⁺	12,9 %	0,0 %
	*Troubles génitaux masculins ⁴	8,0 %	0,0 %
	Pollakiurie	3,1 %	0,7 %
	Mictions difficiles ⁵	2,9 %	0,2 %
	*Impuissance	2,5 %	0,5 %
	*Troubles génitaux féminins ⁶	1,8 %	0,0 %

¹ Effets indésirables signalés par ≥1 % des patients sous chlorhydrate de paroxétine.

* Pourcentage corrigé en fonction du sexe Placebo : hommes, n = 206, femmes, n = 215 Paroxétine : hommes, n = 201 femmes, n = 220

+ Surtout retard d'éjaculation. Lors d'un essai à dose fixe sur la paroxétine, la fréquence des troubles d'éjaculation chez l'homme sous 20 mg/jour de paroxétine était de 6,5 % (3/46) c. 0 % (0/23) sous placebo.

² Surtout sensation de boule dans la gorge et de serrement à la gorge.

³ Surtout symptômes de rhume ou d'infection des voies respiratoires supérieures.

⁴ Comprend anorgasmie, troubles de l'érection, retard d'éjaculation ou d'orgasme, dysfonction sexuelle et impuissance.

⁵ Difficultés mictionnelles, miction par à-coups.

⁶ Anorgasmie, difficulté à atteindre l'orgasme

Tableau 2 Essais cliniques contrôlés par placebo sur : trouble obsessionnel-compulsif, trouble panique, phobie sociale, anxiété généralisée et état de stress post-traumatique -- Réactions indésirables survenues pendant le traitement¹

Système ou organe	Terme privilégié	Trouble obsessionnel-compulsif		Trouble panique		Phobie sociale		Anxiété généralisée		État de stress post-traumatique	
		Paroxétine (n=542)	Placebo (n=265)	Paroxétine (n=469)	Placebo (n=324)	Paroxétine (n=425)	Placebo (n=339)	Paroxétine (n=735)	Placebo (n=529)	Paroxétine (n=676)	Placebo (n=504)
Organisme entier	Céphalée	25,3 %	29,1 %	25,4 %	25,3 %	22,4 %	21,8 %	16,9 %	14,0 %	18,9 %	19,2 %
	Asthénie	21,8 %	13,6 %	13,6 %	4,6 %	22,4 %	13,6 %	14,3 %	6,4 %	11,8 %	4,2 %
	Infection	5,4 %	4,9 %	5,3 %	6,8 %	3,8 %	5,9 %	5,6 %	3,4 %	4,9 %	3,8 %
	Douleur abdominale	4,8 %	4,9 %	4,3 %	3,1 %	2,1 %	4,7 %	4,5 %	3,6 %	4,3 %	3,2 %
	Douleur thoracique	2,8 %	1,9 %	2,3 %	3,1 %	0,7 %	0,3 %	1,0 %	0,6 %	1,2 %	0,8 %
	Dorsalgie	2,4 %	4,9 %	3,2 %	2,2 %	1,6 %	4,1 %	2,3 %	3,6 %	3,4 %	3,4 %
	Frissons	2,0 %	0,8 %	2,3 %	0,6 %	0,2 %	0,3 %	1,0 %	0,0 %	0,1 %	0,4 %
Traumatisme	3,1 %	3,8 %	3,6 %	3,7 %	2,6 %	0,9 %	2,6 %	3,4 %	5,8 %	5,2 %	
Appareil cardiovasculaire	Vasodilatation	3,9 %	1,1 %	2,1 %	2,8 %	1,4 %	0,6 %	2,7 %	0,8 %	2,2 %	1,2 %
	Palpitations	2,0 %	0,4 %	2,3 %	2,5 %	1,2 %	1,8 %	1,1 %	1,1 %	1,0 %	0,8 %
Peau	Sudation	8,9 %	3,0 %	14,3 %	5,9 %	9,2 %	2,1 %	6,3 %	1,5 %	4,6 %	1,4 %
	Éruption cutanée	3,1 %	1,9 %	2,3 %	1,5 %	0,7 %	0,3 %	1,5 %	0,9 %	1,5 %	2,0 %
Appareil digestif	Nausées	23,2 %	9,8 %	22,8 %	17,3 %	24,7 %	6,5 %	20,1 %	5,3 %	19,2 %	8,3 %
	Bouche sèche	18,1 %	8,7 %	18,1 %	10,8 %	8,9 %	2,9 %	10,9 %	4,7 %	10,1 %	4,8 %
	Constipation	15,7 %	6,4 %	7,9 %	5,2 %	5,4 %	1,8 %	10,5 %	1,7 %	5,5 %	3,4 %
	Diarrhée	10,3 %	9,8 %	11,7 %	6,5 %	8,5 %	5,9 %	9,1 %	6,6 %	10,5 %	5,4 %
	Diminution de l'appétit	9,0 %	3,4 %	7,0 %	2,8 %	7,8 %	1,5 %	5,2 %	1,1 %	5,9 %	2,6 %
	Dyspepsie	3,9 %	6,8 %	3,8 %	6,8 %	4,0 %	2,4 %	4,5 %	4,9 %	4,6 %	3,4 %
	Flatulence	3,0 %	4,2 %	1,7 %	2,8 %	4,0 %	2,4 %	1,4 %	2,1 %	1,0 %	1,0 %
	Augmentation de l'appétit	4,2 %	3,0 %	2,1 %	0,6 %	1,2 %	1,8 %	0,4 %	1,1 %	1,5 %	1,0 %
	Vomissements	2,2 %	3,4 %	1,9 %	1,5 %	2,4 %	0,6 %	2,7 %	2,5 %	3,0 %	2,0 %
Appareil locomoteur	Myalgie	3,1 %	3,8 %	2,3 %	3,4 %	4,0 %	2,7 %	2,9 %	2,6 %	1,8 %	1,8 %
Système nerveux	Somnolence	24,4 %	7,2 %	18,8 %	10,8 %	21,6 %	5,3 %	15,4 %	4,5 %	16,0 %	4,6 %
	Insomnie	23,8 %	13,2 %	17,9 %	10,2 %	20,9 %	15,9 %	10,7 %	7,9 %	11,8 %	11,3 %
	Étourdissements	12,4 %	6,0 %	14,1 %	9,9 %	11,3 %	7,1 %	6,1 %	4,5 %	6,1 %	4,6 %
	Tremblements	10,5 %	1,1 %	8,5 %	1,2 %	8,7 %	1,2 %	4,6 %	0,8 %	4,3 %	1,4 %
	Nervosité	8,5 %	8,3 %	7,9 %	8,3 %	7,5 %	6,5 %	3,9 %	2,8 %	3,0 %	4,4 %
	Baisse de la libido	7,2 %	3,8 %	8,5 %	1,2 %	11,5 %	0,9 %	9,4 %	1,5 %	5,2 %	1,8 %
	Anxiété	4,1 %	6,8 %	4,5 %	4,0 %	4,7 %	4,1 %	1,6 %	0,9 %	3,8 %	4,0 %
	Rêves anormaux	3,9 %	1,1 %	2,8 %	3,4 %	1,9 %	1,5 %	0,5 %	1,1 %	2,5 %	1,6 %
	Myoclonie	3,3 %	0,4 %	3,2 %	1,5 %	2,1 %	0,9 %	1,6 %	0,6 %	1,0 %	0,6 %
	Troubles de concentration	2,8 %	1,5 %	1,1 %	0,9 %	3,5 %	0,6 %	1,1 %	0,6 %	1,5 %	1,0 %
	Dépersonnalisation	2,6 %	0,4 %	1,7 %	2,2 %	0,7 %	0,9 %	0,7 %	0,0 %	0,9 %	0,2 %
	Amnésie	2,2 %	1,1 %	0,6 %	0,0 %	0,5 %	0,3 %	0,4 %	0,6 %	1,3 %	1,0 %
	Hyperkinésie	2,2 %	1,5 %	0,9 %	0,9 %	1,2 %	0,0 %	0,8 %	0,0 %	1,3 %	0,2 %
Agitation	1,7 %	2,3 %	4,7 %	3,7 %	2,6 %	0,9 %	1,8 %	1,1 %	1,9 %	3,2 %	
Appareil respiratoire	Pharyngite	3,7 %	4,9 %	3,2 %	3,1 %	3,8 %	2,1 %	2,3 %	2,1 %	2,4 %	2,2 %
	Rhinite	1,5 %	3,4 %	2,6 %	0,3 %	1,2 %	3,2 %	1,5 %	1,1 %	1,0 %	2,0 %
	Sinusite	1,5 %	4,9 %	5,8 %	4,6 %	2,1 %	2,4 %	3,5 %	3,4 %	3,8 %	4,4 %
	Bâillements	1,7 %	0,4 %	1,9 %	0,0 %	4,9 %	0,3 %	4,2 %	0,2 %	2,1 %	0,2 %
	Aggravation de la toux	1,1 %	1,9 %	2,3 %	1,5 %	0,7 %	0,9 %	0,8 %	0,8 %	1,2 %	0,6 %
	Troubles respiratoires ¹	-	-	-	-	-	-	6,8 %	5,1 %	3,3 %	1,0 %
Organes des sens	Anomalies de la vision	3,7 %	2,3 %	3,0 %	2,8 %	4,0 %	0,3 %	2,2 %	0,6 %	0,3 %	0,0 %
	Dysgueusie	2,0 %	0,0 %	1,1 %	0,6 %	0,7 %	0,6 %	0,7 %	0,8 %	0,7 %	0,8 %
Appareil génito-urinaire	Éjaculation anormale ²	23,3 %	1,3 %	20,5 %	0,9 %	27,6 %	1,1 %	24,7 %	2,0 %	12,6 %	1,6 %
	Dysménorrhée ²	1,4 %	1,9 %	2,0 %	2,3 %	4,6 %	4,4 %	1,3 %	1,2 %	1,6 %	1,3 %
	Impuissance ²	8,2 %	1,3 %	5,4 %	0,0 %	5,3 %	1,1 %	4,2 %	3,0 %	9,2 %	0,5 %
	Troubles génitaux féminins ^{2,3}	3,3 %	0,0 %	8,9 %	0,5 %	8,6 %	0,6 %	4,4 %	0,6 %	4,8 %	0,6 %
	Mictions fréquentes	3,3 %	1,1 %	2,1 %	0,3 %	1,6 %	1,8 %	1,0 %	0,6 %	1,0 %	0,2 %
	Miction anormale	3,3 %	0,4 %	0,4 %	0,3 %	1,9 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,6 %	0,0 %
Infection urinaire	1,5 %	1,1 %	2,1 %	1,2 %	0,2 %	1,2 %	1,2 %	1,1 %	0,6 %	0,8 %	

1. Effets indésirables signalés par $\geq 2\%$ des patients sous chlorhydrate de paroxétine pour TOC, trouble panique, phobie sociale, anxiété généralisée ou état de stress post-traumatique, sauf les effets suivants, survenus aussi ou plus souvent sous placebo que sous chlorhydrate de paroxétine : [TOC] dépression, paresthésies et troubles respiratoires; [Trouble panique] syndrome grippal, dépression, paresthésies et troubles respiratoires; [Phobie sociale] dépression et troubles respiratoires; [Anxiété généralisée] sans objet; [État de stress post-traumatique] dépression, troubles respiratoires.

2. Fréquence corrigée pour tenir compte du sexe.

TOC :	Placebo : hommes, n = 158; femmes, n = 107 Paroxétine : hommes, n = 330; femmes, n = 212
TROUBLE PANIQUE :	Placebo : hommes, n = 111; femmes, n = 213 Paroxétine : hommes, n = 166; femmes, n = 303
PHOBIE SOCIALE :	Placebo : hommes, n = 180; femmes, n = 159 Paroxétine : hommes, n = 228; femmes, n = 197
ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE :	Placebo : hommes, n = 197; femmes, n = 332 Paroxétine : hommes, n = 283; femmes, n = 452
ÉTAT DE STRESS POST-TRAUMATIQUE :	Placebo : hommes, n = 190; femmes, n = 314 Paroxétine : hommes, n = 238; femmes, n = 438

3. Comprend anorgasmie et difficulté à atteindre l'orgasme

Dysfonction sexuelle associée aux ISRS, en fonction du sexe

Bien souvent, les perturbations de la libido, de la performance et de la satisfaction sexuelle résultent d'un trouble psychiatrique, mais elles peuvent également résulter d'un traitement pharmacologique. En particulier, des données suggèrent que les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) peuvent produire de telles perturbations sexuelles. 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.

Toutefois, il est difficile d'établir des statistiques fiables sur la fréquence et la gravité des réactions indésirables liées à la libido, à la performance et à la satisfaction sexuelle, en partie parce que les patients et les médecins peuvent hésiter à en parler. L'estimation de la fréquence des réactions indésirables sexuelles fournies dans la notice du produit est probablement inférieure à la fréquence réelle.

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

La fourchette de fréquence des réactions indésirables sexuelles rapportées, chez les deux sexes, durant les essais cliniques contrôlés par placebo sur le trouble dépressif majeur, le TOC, le trouble panique, la phobie sociale, l'anxiété généralisée et l'état de stress post-traumatique, regroupant plus de 3 200 patients, est résumée au tableau 3.

Tableau 3 Fréquence des réactions indésirables sexuelles dans les essais cliniques contrôlés

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

Aucune étude adéquate, bien contrôlée, n'a été menée sur le dysfonctionnement sexuel sous paroxétine.

Quelques cas de priapisme ont été associés à la paroxétine. Les patients dont l'évolution est connue se sont rétablis sans séquelles.

Il est difficile d'évaluer précisément le risque de dysfonctionnement sexuel associé aux ISRS, mais les médecins doivent systématiquement vérifier auprès des patients la présence de ces réactions indésirables.

Perturbation d'épreuves de laboratoire – Cholestérol

On a rapporté une augmentation cliniquement et statistiquement significative du taux de cholestérol lors des études sur la paroxétine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme).

Lors des études cliniques contrôlées par placebo, les patients dont les lipides étaient surveillés avant et pendant le traitement présentaient une augmentation moyenne du taux de cholestérol total ~1,5 mg/dl sous paroxétine (n = 653) par rapport à une baisse moyenne de ~5,0 mg/dl sous placebo (n = 379). La fréquence d'une augmentation (par rapport au départ) ≥ 45 mg/dl était de 6,6 % sous paroxétine par rapport à 2,6 % sous placebo.

Pédiatrie

Lors des essais cliniques pédiatriques (7-18 ans), contrôlés par placebo, sur la dépression, le TOC et la phobie sociale (633 patients sous paroxétine; 542 sous placebo), les réactions indésirables suivantes ont été signalées chez ≥ 2 % des patients sous chlorhydrate de paroxétine, et ≥ 2 fois plus souvent que sous placebo : labilité émotionnelle (dont automutilation, idées suicidaires, tentative de suicide, pleurs et fluctuations de l'humeur), hostilité (surtout agression, comportement d'opposition et colère), baisse de l'appétit, tremblements, sudation, hyperkinésie et agitation.

Lors d'essais cliniques pédiatriques (7-18 ans) sur la dépression, le TOC et la phobie sociale comportant une phase de baisse progressive de la posologie (307 patients sous paroxétine; 291 sous placebo), les effets suivants, liés à l'arrêt du traitement, sont survenus chez ≥ 2 % des patients sous chlorhydrate de paroxétine, et ≥ 2 fois plus souvent que sous placebo : labilité émotionnelle (dont idées suicidaires, tentative de suicide, changements d'humeur et pleurs faciles), nervosité, étourdissements, nausées et douleur abdominale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt du traitement par le chlorhydrate de paroxétine).

Autres réactions indésirables rapportées lors des essais cliniques sur la paroxétine

Les listes suivantes utilisent une terminologie basée sur le dictionnaire COSTART (ou sur une modification du COSTART) pour classer les réactions indésirables rapportées. Chaque fréquence indiquée représente donc la proportion des 4 126, des 542, des 469, des 522, des 735 et des 676 patients sous chlorhydrate de paroxétine dans les essais cliniques sur la dépression, le TOC, le trouble panique, la phobie sociale, l'anxiété généralisée et l'état de stress post-traumatique, respectivement, ayant présenté une réaction donnée au moins une fois durant le traitement. De plus, les réactions sont classées par appareil ou par système, et par ordre décroissant de fréquence, à partir des définitions suivantes : les réactions indésirables fréquentes sont survenues ≥ 1 fois chez au moins 1/100 des patients; les réactions indésirables

peu fréquentes sont survenues chez < 1/100, mais au moins 1/1 000 des patients; les réactions indésirables rares sont survenues chez < 1/1 000 des patients.

Toutes les réactions indésirables sont incluses, sauf celles figurant déjà aux tableaux 1 et 2, celles désignées en termes trop généraux pour être utiles et celles dont le lien causal avec le médicament était trop peu probable. Il faut souligner que ces réactions, apparues lorsque sous traitement par le chlorhydrate de paroxétine, pourraient ne pas avoir été causées par le médicament.

Organisme entier

Fréquentes : malaise, douleurs. **Peu fréquentes** : réaction allergique, frissons, œdème facial, infection, candidose, cervicalgie, surdore. **Rares** : anomalies aux épreuves de laboratoire, abcès, syndrome adrénargique, cellulite, frissons et fièvre, kyste, hernie, surdore intentionnelle, rigidité de la nuque, douleur pelvienne, péritonite, douleur rétrosternale, septicémie, ulcère.

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

Appareil cardiovasculaire

Fréquentes : hypertension artérielle, syncope, tachycardie. **Peu fréquentes** : bradycardie, anomalies de la conduction, anomalies à l'ECG, hypotension, migraine, extrasystole ventriculaire (ESV). **Rares** : angine de poitrine, arythmies, arythmie auriculaire, fibrillation auriculaire, bloc de branche, trouble cardiaque, ischémie cérébrale, accident cérébrovasculaire, trouble vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque congestive, extrasystoles, baisse de débit cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, pâleur, phlébite, embolie pulmonaire, extrasystoles supraventriculaires, thrombose, varice, trouble vasculaire, céphalée vasculaire.

Peau

Fréquentes : prurit. **Peu fréquentes** : acné, alopecie, peau sèche, ecchymoses, eczéma, furonculose, herpès, urticaire. **Rares** : œdème de Quincke, dermite de contact, érythème noueux, dermite exfoliative, zona, éruption papulomaculeuse, photosensibilité, changement de couleur de la peau, ulcère cutané, hypertrophie cutanée, sudation réduite. **Très rares** : réactions cutanées graves (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique).

Système endocrinien

Rares : diabète, fertilité réduite chez la femme, goitre, hyperthyroïdie, hypothyroïdie, thyroïdite.

Appareil digestif

Fréquentes : nausées et vomissements. **Peu fréquentes** : bruxisme, affections orales, dysphagie, éructation, gastro-entérite, grippe intestinale, glossite, sialorrhée, anomalies du bilan hépatique, ulcère buccal, vomissement et diarrhée, hémorragie rectale. **Rares** : stomatite aphteuse, diarrhée sanglante, boulimie, cardiospasmе, colite, duodénite, œsophagite, impaction fécale, incontinence fécale, gastrite, gingivite, hématémèse, hépatite, iléite, iléus, jaunisse, méléna, ulcère duodénal, hypertrophie des glandes salivaires, sialadénite, ulcère gastrique, stomatite, œdème de la langue, caries.

Sang et lymph

Peu fréquentes : anémie, leucopénie, adénopathie, purpura, anomalie du décompte leucocytaire. ***Rares*** : saignement anormal, surtout peau et muqueuses (surtout ecchymoses), allongement du temps de saignement, éosinophilie, anémie ferriprive, leucocytose, lymphœdème, lymphocytose, anémie microcytaire, monocytose, anémie normocytaire, thrombocytopenie.

Métabolisme et nutrition

Fréquentes : gain de poids, perte de poids, augmentation du taux de cholestérol. **Peu fréquentes** : œdème, hyperglycémie, œdème périphérique, soif. **Rares** : augmentation de la phosphatase alcaline, de la bilirubine, cachexie, déshydratation, goutte, hypocalcémie, hypoglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie (surtout en gériatrie) résultant parfois d'un syndrome d'antidiurèse inappropriée, augmentation de l'azote non protéique, obésité, SGOT augmenté, SGPT augmenté.

Appareil locomoteur

Peu fréquentes : arthralgie, arthrite, fracture traumatique. **Rares** : arthrose, trouble osseux, bursite, trouble du cartilage, myosite, ostéoporose, tétanie.

Système nerveux

Fréquentes : stimulation du SNC, difficultés de concentration, dépression, labilité émotionnelle, vertige. **Peu fréquentes** : akinésie, abus d'alcool, amnésie, ataxie, convulsion, dépersonnalisation, hallucinations, hyperkinésie, hypertonie, mauvaise coordination, manque d'émotions, réaction maniaque, réaction paranoïde, trouble de la pensée, hypoesthésie. **Rares** : anomalies à l'EEG, démarche anormale, réaction antisociale, œdème cérébral, choréoathétose, paresthésie péri-buccale, confusion, délire, hallucinations, diplopie, toxicomanie, dysarthrie, dyskinésie, dystonie, euphorie, fasciculations, convulsions généralisées, hostilité, hyperalgésie, hypokinésie, hystérie, augmentation de la libido, réactions maniaco-dépressives, méningite, myélite, névralgie, neuropathie, nystagmus, psychose, dépression psychotique, augmentation des réflexes, stupeur, torticolis, syndrome de sevrage.

Appareil respiratoire

Fréquentes : aggravation de la toux, rhinite. **Peu fréquentes** : asthme, bronchite, dyspnée, épistaxis, hyperventilation, pneumonie, grippe, sinusite. **Rares** : hoquet, fibrose pulmonaire, expectorations accrues, stridor, trouble trachéal, changement de la voix.

Organes des sens

Peu fréquentes : troubles de l'accommodation, conjonctivite, otalgie, douleur oculaire, mydriase, otite moyenne, acouphènes. **Rares** : amblyopie, cataracte précisée, œdème conjonctival, lésion cornéenne, ulcère cornéen, exophtalmie, hémorragie oculaire, glaucome aigu, hyperacousie, otite externe, photophobie, hémorragie rétinienne, agueusie, anisocorie, surdité, kératoconjonctivite.

Appareil génito-urinaire

Peu fréquentes : avortement*, aménorrhée*, mastodynies*, cystite, dysménorrhée*, dysurie, ménorragie*, nycturie, polyurie, incontinence urinaire, rétention urinaire, infection des voies urinaires, miction impérieuse, vaginite*. **Rares** : atrophie mammaire*, trouble cervical*, affection endométriale*, lactation chez la femme*, hématurie, calculs rénaux, anomalies du bilan rénal, douleur rénale, mastite*, néphrite, oligurie, salpingite*, arrêt de la spermatogénèse*, urétrite, cylindres urinaires, anomalie urinaire, néoplasme utérin*, candidose vaginale*.

* Fréquence corrigée en fonction du sexe.

Réactions indésirables rapportées en pharmacovigilance

D'autres réactions indésirables, non mentionnées auparavant, ont été signalées sous chlorhydrate de paroxétine en pharmacovigilance, dont : pancréatite aiguë, réactions hépatiques (p. ex. : augmentation des enzymes hépatiques et hépatite, parfois accompagnée d'ictère ou d'insuffisance hépatique [très rarement mortelle]), syndrome de Guillain-Barré, priapisme, thrombocytopenie, hypertension accrue, syndrome d'antidiurèse inappropriée, symptômes évoquant hyperprolactinémie et galactorrhée, troubles menstruels (y compris ménorragie, métrorragie et aménorrhée), vision trouble, symptômes extrapyramidaux, dont acathisie (agitation physique et psychomotrice, dont impossibilité de rester immobile [assis ou debout], généralement associée à une détresse subjective), bradykinésie, phénomène de roue dentée, dystonie, hypertonie, crise oculogyre (associée à coadministration de pimozide), tremblement, trismus, rêves anormaux (dont cauchemars), syndrome des jambes sans repos, réactions évoquant le syndrome malin des neuroleptiques et le syndrome sérotoninergique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques), hypertension pulmonaire persistante (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes enceintes et nouveau-nés, ISRS [dont la paroxétine] et risque d'HPPN). On a signalé un cas d'augmentation du taux de phénytoïne après 4 semaines de coadministration de chlorhydrate de paroxétine et de phénytoïne.

On a également signalé un cas d'hypotension grave après ajout de chlorhydrate de chlorhydrate de paroxétine chez un patient prenant du métoprolol au long cours. On n'a pu établir de relation causale entre le chlorhydrate de paroxétine et ces événements.

Des signalements spontanés ont fait état de réactions indésirables liées à l'arrêt du chlorhydrate de paroxétine et d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, particulièrement lors d'arrêt brusque (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Arrêt du traitement par le chlorhydrate de paroxétine et EFFETS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables liées à l'arrêt du traitement).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

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

Aperçu

Comme d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, la paroxétine inhibe l'isoenzyme CYP2D6, des cytochromes P450, responsable de la biotransformation de la débrisoquine et de la spartéine. Environ 5-10 % des Blancs sont des métaboliseurs lents de la débrisoquine et de la spartéine. À l'état d'équilibre, la $C_{\min}(\text{éq})$ médiane du chlorhydrate de paroxétine (20 mg/jour) chez les métaboliseurs lents (n = 8) atteignait environ le triple de celle mesurée chez les métaboliseurs rapides (n = 9). La portée clinique du phénomène n'est pas établie, mais l'inhibition de l'isoenzyme CYP2D6 par la paroxétine pourrait faire augmenter la

concentration plasmatique de médicaments concomitants, également métabolisés par cette isoenzyme. Il faut envisager de réduire la posologie de médicament dont la biotransformation dépend de l'isoenzyme CYP2D6, ou celle du chlorhydrate de paroxétine, et/ou surveiller les concentrations plasmatiques, surtout lorsque le chlorhydrate de paroxétine est administré conjointement avec des médicaments à index thérapeutique étroit.

L'administration de chlorhydrate de paroxétine avec d'autres médicaments a été associée à une augmentation de concentration de procyclidine (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.

La coadministration de phénobarbital ou de phénytoïne et de chlorhydrate de paroxétine a été associée à une baisse du taux de chlorhydrate de paroxétine. La prise conjointe de cimétidine augmente la concentration de chlorhydrate de paroxétine.

La prise concomitante de chlorhydrate de paroxétine et d'alcool n'a pas été étudiée.

Interactions avec des médicaments

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase : La coadministration de chlorhydrate de paroxétine et d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (dont le linézolide, antibiotique et inhibiteur réversible non sélectif de la MAO et chlorure de méthylthioninium [bleu de méthylène]) est contre-indiquée, à cause du risque de réactions graves évoquant le syndrome sérotoninergique ou le syndrome malin des neuroleptiques (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).

Thioridazine : La coadministration de chlorhydrate de paroxétine et de thioridazine est contre-indiquée à cause d'un risque d'augmentation du taux plasmatique de thioridazine. La thioridazine en monothérapie fait s'allonger l'intervalle QTc, ce qui peut produire des arythmies ventriculaires graves, dont des arythmies de type torsade de pointe, et la mort subite (voir CONTRE-INDICATIONS).

Pimozide : Dans une étude ouverte menée auprès de volontaires sains, l'ajout d'une dose unique de 2 mg de pimozide au chlorhydrate de paroxétine à l'état d'équilibre (posologie ajustée à 60 mg par jour) était associé à une augmentation moyenne de l'ASC du pimozide de 151 % et de sa C_{max} de 62 %, par rapport aux valeurs observées en monothérapie. Le phénomène résulte probablement de l'inhibition du CYP2D6 par la paroxétine. Sachant que l'index thérapeutique du pimozide est étroit, et que ce médicament allonge l'intervalle QT, ce qui peut produire des arythmies cardiaques graves, dont des torsades de pointes, l'administration concomitante de pimozide et de chlorhydrate de paroxétine est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

Biotransformation de médicaments par le cytochrome P450 (CYP2D6) : Dans deux études, l'administration quotidienne de chlorhydrate de paroxétine (20 mg/jour) augmentait, à l'état d'équilibre, la moyenne des paramètres pharmacocinétiques suivants de la désipramine, après une dose unique (100 mg), chez les métaboliseurs rapides : C_{max} (x2), ASC (x6) et $T_{1/2}$ (x3-5). La coadministration de chlorhydrate de paroxétine à l'état d'équilibre ne perturbait pas davantage l'élimination de la désipramine chez les métaboliseurs lents. On manque de données pour formuler des recommandations d'ajustement posologique pour les antidépresseurs tricycliques ou de chlorhydrate de paroxétine, en cas de coadministration. Il pourrait être nécessaire, le cas échéant, de surveiller la concentration plasmatique de l'antidépresseur tricyclique.

La coadministration de chlorhydrate de paroxétine et d'autres médicaments dont la biotransformation repose sur l'isoenzyme CYP2D6 n'a pas été étudiée spécifiquement, mais il pourrait être nécessaire de réduire la posologie du chlorhydrate de paroxétine ou de l'autre médicament. Les médicaments dont la biotransformation dépend du CYP2D6 comprennent certains antidépresseurs tricycliques (p. ex. : nortriptyline, amitriptyline, imipramine et désipramine), des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (p. ex. : fluoxétine), des phénothiazines (p. ex. : perphénazine), la rispéridone, l'atomoxétine, des antiarythmiques de classe 1c (p. ex. : propafénone, flécaïnide) et le métoprolol. Le chlorhydrate de paroxétine ne doit pas être associé à la thioridazine, à cause d'un risque d'arythmie ventriculaire grave et de mort subite possiblement lié à la concentration plasmatique accrue de thioridazine (voir CONTRE-INDICATIONS).

Fosamprénavir/ritonavir : La coadministration de fosamprénavir/ritonavir et de paroxétine réduisait significativement le taux plasmatique de paroxétine (par ~60 % dans une étude). L'ajustement posologique éventuel doit être motivé par l'effet clinique (tolérabilité et efficacité).

Tamoxifène : Le tamoxifène, sous l'effet du CYP2D6, se transforme en un dérivé important, l'endoxifène. L'inhibition irréversible du CYP2D6 par la paroxétine peut abaisser le taux plasmatique d'endoxifène (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de baisse d'efficacité du tamoxifène, en association avec un ISRS, dont le chlorhydrate de paroxétine).

Biotransformation de médicaments par cytochrome P450 (CYP3A4) : Dans une étude d'interaction *in vivo* où du chlorhydrate de paroxétine et de la terfénadine (substrat du CYP3A4) étaient coadministrés, à l'état d'équilibre, le chlorhydrate de paroxétine n'avait aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la terfénadine. De plus, des études *in vitro* ont montré que le kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4) inhibe 100 fois plus que la paroxétine le métabolisme de plusieurs substrats de cette enzyme (p. ex. : terfénadine, astémizole, cisapride, triazolam et cyclosporine). Si 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 du CYP3A4, l'effet inhibiteur de la paroxétine sur l'activité du CYP3A4 ne devrait pas générer d'interactions cliniquement significatives.

Inhibition ou induction d'enzymes microsomiales : L'induction ou l'inhibition d'enzymes de biotransformation des médicaments peut affecter la biotransformation et la pharmacocinétique du chlorhydrate de paroxétine.

Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques : La paroxétine étant fortement liée aux protéines plasmatiques, l'administration de chlorhydrate de paroxétine à un patient recevant un autre médicament fortement lié aux protéines peut faire augmenter la fraction libre de l'autre médicament, ce qui pourrait provoquer des réactions indésirables. Inversement, des réactions indésirables pourraient résulter du déplacement de la paroxétine par d'autres médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques.

Alcool : La prise concomitante de chlorhydrate de paroxétine et d'alcool n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée. On doit conseiller aux patients d'éviter l'alcool durant leur traitement par le chlorhydrate de paroxétine.

Anticholinergiques : On a rapporté que le chlorhydrate de paroxétine augmentait significativement la biodisponibilité générale de la procyclidine. Le taux plasmatique de procyclidine (5 mg/jour) à l'état d'équilibre augmentait d'environ 40 % lors d'administration concomitante de 30 mg de paroxétine jusqu'à l'état d'équilibre. En cas d'effets anticholinergiques, il faut réduire la posologie de procyclidine.

Antirétroviraux : La coadministration de fosamprénavir/ritonavir et de paroxétine abaissait significativement le taux plasmatique de paroxétine (par ~60 % dans une étude). L'ajustement posologique éventuel doit être motivé par l'effet clinique (tolérabilité et efficacité).

Phénobarbital : L'administration répétée de phénobarbital (100 mg 4 f.p.j. durant 14 jours) diminuait la biodisponibilité générale d'une dose unique de 30 mg de paroxétine, chez certains sujets. L'ASC du chlorhydrate de paroxétine diminuait en moyenne de 25 % et la $T_{1/2}$, de 38 %, par rapport au chlorhydrate de paroxétine seule. L'effet du chlorhydrate de paroxétine sur la pharmacocinétique du phénobarbital n'a pas été étudié. Au départ, aucun ajustement posologique du chlorhydrate de paroxétine n'est requis lorsque le médicament est coadministré avec du phénobarbital; tout ajustement posologique subséquent doit être motivé par l'effet clinique.

Anticonvulsivants : Chez un nombre limité de patients épileptiques sous anticonvulsivants au long cours (carbamazépine [600-900 mg/jour] n = 6; phénytoïne [250-400 mg/jour] n = 6; valproate sodique [300-2500 mg/jour] n = 8), la coadministration de chlorhydrate de paroxétine (30 mg/jour x 10 jours) n'a eu aucun effet significatif sur le taux plasmatique de ces anticonvulsivants. Chez des volontaires sains, la coadministration de paroxétine et de phénytoïne était associée à une baisse du taux plasmatique de paroxétine et par une augmentation des réactions indésirables. Toutefois, aucune adaptation posologique initiale du chlorhydrate de paroxétine n'est requise en cas de coadministration avec un inducteur enzymatique connu (p. ex. : carbamazépine, phénytoïne, valproate sodique), et tout ajustement posologique subséquent devra être motivé par l'effet clinique. La coadministration de chlorhydrate de paroxétine et d'anticonvulsivants peut faire augmenter la fréquence des réactions indésirables.

Antipsychotiques/syndrome malin des neuroleptiques : Comme avec d'autres ISRS, il faut user de prudence lors de l'administration de chlorhydrate de paroxétine chez des patients prenant déjà des antipsychotiques/neuroleptiques, puisqu'on a rapporté des symptômes évoquant le syndrome malin des neuroleptiques dans ce contexte (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).

Sérotoninergiques : Compte tenu du mode d'action de la paroxétine et du risque de syndrome sérotoninergique, la prudence est de mise lorsque le chlorhydrate de paroxétine est coadministré avec d'autres médicaments ou substances pouvant affecter les neurotransmetteurs sérotoninergiques (p. ex. : 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques). La coadministration de chlorhydrate de paroxétine et d'IMAO (dont le linézolide, antibiotique et inhibiteur réversible non sélectif de la MAO) est contre-indiquée (voir 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 le chlorhydrate de paroxétine (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Saignement anormal).

Lithium : Dans une étude sur des patients déprimés stabilisés sous lithium, on n'observait aucune interaction pharmacocinétique entre la paroxétine et le lithium. Toutefois, à cause du risque de syndrome sérotoninergique, on doit user de prudence en cas de coadministration de chlorhydrate de paroxétine et de lithium.

Triptans : On a signalé, en pharmacovigilance, de rares cas de faiblesse, hyperréflexie et incoordination lors de prise concomitante d'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) et de sumatriptan (agoniste des récepteurs 5-HT₁). Si la prise concomitante d'un triptan et d'un ISRS (p. ex. : fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) est cliniquement justifiée, on conseille de surveiller adéquatement le patient. Il faut également songer à de telles interactions en cas de prise concomitante d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ et d'un ISRS (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).

Tryptophane : Le tryptophane peut subir une biotransformation en sérotonine. Comme d'autres inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, le chlorhydrate de paroxétine peut entraîner des effets indésirables s'il est coadministré avec du tryptophane (principalement : céphalées, nausées, sudation, étourdissements, ainsi que syndrome sérotoninergique). On ne recommande donc pas la coadministration de chlorhydrate de paroxétine et de tryptophane (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).

Médicaments agissant sur le SNC : Les données provenant d'un petit nombre de sujets sains ont montré que le chlorhydrate de paroxétine n'augmente pas la sédation et la somnolence associées à l'halopéridol, à l'amobarbital ou à l'oxazépam, en cas de coadministration. Les effets de la coadministration de chlorhydrate de paroxétine et de neuroleptiques n'ayant pas été étudiés, on doit user de prudence lors de la coadministration de chlorhydrate de paroxétine et de ces médicaments.

Diazépam : Une étude à doses multiples sur l'interaction entre le chlorhydrate de paroxétine et le diazépam n'a constaté aucun changement de la pharmacocinétique du chlorhydrate de paroxétine nécessitant un ajustement posologique lors de la coadministration. Les effets du chlorhydrate de paroxétine sur la pharmacocinétique du diazépam n'ont pas été étudiés.

Médicaments à effets cardiovasculaires : Le chlorhydrate de paroxétine, à doses multiples (30 mg/jour), n'avait pratiquement aucun effet sur la pharmacocinétique, à l'état d'équilibre, de la digoxine (0,25 mg, une fois par jour) et du propranolol (80 mg, 2 fois par jour).

Théophylline : On a rapporté des cas d'augmentation du taux de théophylline associée au traitement par le chlorhydrate de paroxétine. Cette interaction n'a pas fait l'objet d'étude spécifique, mais on recommande de surveiller le taux de théophylline lors de la coadministration des deux médicaments.

Cimétidine : La concentration à l'état d'équilibre du chlorhydrate de paroxétine (30 mg/jour) augmentait de 50 % lors de coadministration de cimétidine (300 mg, 3 fois par jour), inhibiteur enzymatique connu, jusqu'à l'atteinte de l'état d'équilibre. Lorsque le chlorhydrate de paroxétine est administré concurremment avec un inhibiteur enzymatique connu, il y a lieu d'envisager l'administration de plus faibles doses.

Interactions avec des aliments

Les aliments et les antiacides n'affectent ni l'absorption ni la pharmacocinétique du chlorhydrate de paroxétine.

Interactions avec des plantes médicinales

Millepertuis : À l'instar des autres ISRS, des interactions pharmacodynamiques sont possibles entre le millepertuis, plante médicinale, et la paroxétine; une augmentation des réactions indésirables pourrait en résulter.

Interactions avec des épreuves de laboratoire

On n'a établi aucune interaction avec des épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Généralités

BIO-PAROXETINE n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation).

On recommande de réduire la posologie de départ de BIO-PAROXETINE chez les patients âgés ou affaiblis, ainsi qu'en présence d'atteinte rénale ou hépatique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières).

BIO-PAROXETINE doit être administré une fois par jour, le matin, avec ou sans nourriture. Le comprimé doit être avalé entier, et non mâché.

Ajustement posologique : D'après les paramètres pharmacocinétiques, l'état d'équilibre de la concentration plasmatique de paroxétine est atteint en 7 à 14 jours. L'ajustement posologique doit donc s'effectuer à intervalles d'une ou 2 semaines, par paliers de 10 mg, ou selon le jugement du clinicien.

Traitement d'entretien : Lors d'un traitement au long cours, quelle qu'en soit l'indication, on recommande d'utiliser la plus petite dose efficace.

Les données disponibles ne permettent pas de déterminer pendant combien de temps un patient devrait recevoir du chlorhydrate de paroxétine. On convient généralement que les épisodes dépressifs aigus devraient être traités plusieurs mois, au moins. On ignore si la posologie d'antidépresseur permettant d'obtenir une rémission est identique à celle permettant de maintenir l'euthymie à long terme.

Une évaluation systématique de l'efficacité du chlorhydrate de paroxétine a montré une persistance d'au moins 6 mois, à 30 mg/jour (posologie moyenne); (voir ESSAIS CLINIQUES, Dépression).

Arrêt du traitement : Des symptômes associés à l'arrêt du traitement par le chlorhydrate de paroxétine ont été rapportés dans les essais cliniques et en pharmacovigilance. Il faut surveiller l'apparition de tout symptôme, après l'arrêt du traitement par BIO-Paroxetine, quelle qu'en ait été l'indication (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt du traitement par le chlorhydrate de paroxétine, et EFFETS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables liées à l'arrêt du traitement).

On recommande, dans la mesure du possible, de réduire la posologie graduellement plutôt que brusquement. En cas de symptômes intolérables, lors de réduction de posologie ou d'arrêt du traitement, on doit réajuster l'arrêt graduel en fonction de la réponse clinique du patient (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Adultes

Dépression

Posologie usuelle chez l'adulte : La posologie de départ de BIO-PAROXETINE est de 20 mg/jour; dans la plupart des cas, il s'agira également de la posologie optimale. L'effet thérapeutique pourra n'apparaître qu'après 3 ou 4 semaines de traitement.

Éventail posologique : En cas de réponse insuffisante à 20 mg/jour, on pourra envisager d'augmenter graduellement la posologie à 40 mg/jour. La dose quotidienne maximale recommandée est de 50 mg.

Trouble obsessionnel-compulsif

Posologie usuelle pour adultes : La posologie de départ de BIO-PAROXETINE est de 20 mg/jour. La posologie de BIO-PAROXETINE recommandée dans le traitement du TOC est de 40 mg/jour.

Éventail des doses : En cas de réponse insuffisante à 40 mg/jour, on pourra envisager d'augmenter graduellement la posologie. La dose quotidienne maximale recommandée est de 60 mg.

Trouble panique

Posologie usuelle pour adultes : La posologie de départ de BIO-PAROXETINE dans le trouble panique est de 10 mg/jour. La posologie recommandée de BIO-PAROXETINE contre le trouble panique est de 40 mg par jour.

Éventail des doses : En cas de réponse insuffisante à 40 mg/jour, on pourra envisager d'augmenter graduellement la posologie. La dose quotidienne maximale recommandée est de 60 mg.

Phobie sociale (trouble d'anxiété sociale)

Posologie usuelle pour adultes : La posologie de départ recommandée est de 20 mg/jour. On n'a démontré aucune relation entre la dose et l'effet entre 20 et 60 mg/jour.

Éventail des doses : En cas de réponse insuffisante à 20 mg/jour, chez certains patients, la posologie pourra être augmentée par paliers de 10 mg, jusqu'au maximum de 50 mg/jour.

Anxiété généralisée

Posologie usuelle chez l'adulte : La posologie de départ recommandée est de 20 mg/jour.

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

État de stress post-traumatique

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

Éventail posologique : En cas de réponse insuffisante à 20 mg/jour, chez certains patients, la posologie pourra être augmentée par paliers de 10 mg, jusqu'au maximum de 50 mg/jour.

Populations particulières

Traitement des femmes enceintes : Des études épidémiologiques sur l'issue de la grossesse après la prise d'antidépresseurs durant le premier trimestre ont rapporté un risque accru de malformations congénitales, notamment cardiovasculaires (p. ex. : communication interventriculaire ou interauriculaire), sous paroxétine. Si une grossesse survient sous BIO-Paroxétine, on doit informer la patiente des risques pour le fœtus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières) et envisager de passer à d'autres options thérapeutiques. Il ne faut poursuivre le traitement par BIO-PAROXÉTINE chez une patiente donnée, que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques potentiels. En présence d'un désir de grossesse, ou durant le premier trimestre de la grossesse, la prise de paroxétine ne doit être envisagée qu'après avoir évalué les autres options thérapeutiques (voir détails dans MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières pour de plus amples renseignements).

Des rapports de pharmacovigilance ont signalé, chez certains nouveau-nés exposés au chlorhydrate de paroxétine, aux ISRS (inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine) ou à d'autres nouveaux antidépresseurs, vers la fin du troisième trimestre de la grossesse, des complications ayant nécessité une prolongation de l'hospitalisation, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières). Lors de l'administration de BIO-PAROXÉTINE à une femme enceinte au 3^e trimestre, le médecin devrait donc bien évaluer les risques et les avantages du traitement. Le médecin pourrait envisager de réduire graduellement la posologie de BIO-PAROXÉTINE au cours du 3^e trimestre.

Gériatrie : (> 65 ans) L'administration de chlorhydrate de paroxétine en gériatrie est associée à une augmentation de la concentration du médicament et à un allongement de la demi-vie d'élimination par rapport à l'adulte jeune. (Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). La posologie de départ recommandée est de 10 mg/jour chez les patients âgés et/ou affaiblis. La posologie peut, au besoin, être augmentée jusqu'à un maximum de 40 mg/jour.

Pédiatrie : BIO-PAROXÉTINE n'est pas indiqué chez l'enfant de moins de 18 ans (voir INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation).

Atteinte rénale ou hépatique : Le chlorhydrate de paroxétine doit être utilisé avec prudence en présence d'atteinte rénale ou hépatique. La posologie de départ recommandée est de 10 mg/jour en présence de dysfonctionnement hépatique ou rénal cliniquement significatif. On ne doit pas dépasser une posologie maximale de 40 mg/jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

SURDOSAGE

La surdose la plus importante connue de paroxétine à laquelle un patient ait survécu est de 2 000 mg. La plus faible dose de paroxétine associée à un décès était d'environ 400 mg.

Symptômes de surdose

Les réactions indésirables les plus fréquentes, dans la surdose de paroxétine seule, comprennent : somnolence, nausées, tremblements, étourdissements, vomissements, diarrhée, agitation, agressivité, anxiété, confusion, céphalées, fatigue, insomnie, tachycardie, hyperhidrose, mydriase, convulsions, paresthésies, syndrome sérotoninergique, fièvre, changements de tension artérielle, contractions involontaires des muscles et perte de conscience. Il faut souligner que, dans certains cas, les patients pouvaient avoir consommé de l'alcool en plus de la surdose de paroxétine. *On peut également observer certains de ces symptômes lors de l'usage clinique.*

Des cas de coma ou de changements à l'ECG ont également été rapportés.

Traitement de la surdose

Pour de plus amples informations sur le traitement de toute surdose, le médecin devrait envisager de contacter un centre antipoison.

Il n'existe aucun antidote spécifique connu. Le traitement devrait comporter les mesures générales employées dans les cas de surdose avec n'importe quel antidépresseur. Libérer les voies respiratoires et les maintenir dégagées; assurer une oxygénation et une ventilation suffisantes.

On ne recommande pas de provoquer des vomissements. Compte tenu de l'importance du volume de distribution du chlorhydrate de paroxétine, la diurèse forcée, la dialyse, l'hémo-perfusion et l'exsanguino-transfusion ont peu de chances d'être utiles.

On recommande un traitement de soutien, sous surveillance étroite, avec vérification fréquente des signes vitaux. En présence de toute anomalie, on recommande d'effectuer un ECG et de surveiller la fonction cardiaque. Le traitement doit s'ajuster au contexte clinique, ou suivre les recommandations du centre antipoison, là où la ressource est offerte.

Dans la prise en charge d'une surdose, on doit toujours envisager la prise de plusieurs médicaments.

Mise en garde particulière : ingestion excessive (volontaire ou non) d'antidépresseur tricyclique par un patient actuellement ou récemment sous chlorhydrate de paroxétine. Dans ce contexte, l'accumulation de la molécule mère et des dérivés actifs de l'antidépresseur tricyclique augmente le risque de manifestations cliniques importantes, et exige de surveiller étroitement le patient plus longtemps.

En cas de surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison le plus proche.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La paroxétine est un inhibiteur sélectif puissant du recaptage de la sérotonine (5-hydroxytryptamine, ou 5-HT) (ISRS). Son action sur les neurones cérébraux serait responsable de ses propriétés antidépressives et anxiolytiques dans le traitement de la dépression, du trouble obsessionnel-compulsif (TOC), du trouble panique, de la phobie sociale, de l'anxiété généralisée et de l'état de stress post-traumatique (ESPT). La paroxétine est un dérivé de la phénylpipéridine, non apparentée chimiquement aux antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques. Lors d'études de liaison aux récepteurs, la paroxétine ne manifestait aucune affinité significative pour les récepteurs adrénergiques (α_1 , α_2 , β) dopaminergiques, sérotoninergiques (5-HT₁, 5-HT₂) ou histaminergiques de la membrane cérébrale de rat. On observait une faible affinité pour les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine. Les principaux dérivés de la paroxétine n'exercent pratiquement aucune inhibition du recaptage de la 5-HT.

Pharmacocinétique

Au-delà de 20 mg/jour, aucune relation dose-effet évidente sur la dépression n'a été démontrée. Les études à doses fixes comparant la paroxétine à un placebo contre la dépression, le trouble panique, l'anxiété généralisée et l'état de stress post-traumatique ont révélé une relation dose-effet pour certaines réactions indésirables.

Absorption : La paroxétine est bien absorbée après administration orale. Chez des volontaires sains, l'absorption d'une dose orale unique de 30 mg était essentiellement inchangée par la prise de nourriture.

Le taux d'absorption et la demi-vie d'élimination terminale semblent indépendants de la dose. L'état d'équilibre de la concentration plasmatique de paroxétine est généralement atteint en 7 à 14 jours. Aucune corrélation n'a été établie entre le taux plasmatique de la paroxétine et son efficacité thérapeutique, ou la fréquence des réactions indésirables.

Chez de *jeunes volontaires sains* sous paroxétine à 20 mg/jour durant 15 jours, le pic de concentration plasmatique était d'environ 41 ng/ml à l'état d'équilibre (voir tableau 4). Le pic plasmatique est généralement atteint en 3 à 7 heures.

Distribution : La distribution tissulaire de la paroxétine étant très importante, on estime que moins de 1 % du médicament total demeure dans la circulation générale.

À concentration thérapeutique, la paroxétine est liée aux protéines plasmatiques à 95 % environ.

Biotransformation : L'élimination de la paroxétine s'effectue par biotransformation biphasique : effet de premier passage hépatique, puis voies métaboliques générales. L'effet de premier passage est considérable, mais il serait en partie saturable, ce qui explique l'augmentation de la biodisponibilité après l'administration de doses multiples. La paroxétine subit une biotransformation partielle par les cytochromes P450 (2D6). La saturation de cette

enzyme, à posologie clinique, serait responsable de la non-linéarité de la pharmacocinétique du médicament, en relation avec la dose et la durée du traitement. Le rôle de cette enzyme dans la biotransformation de la paroxétine évoque aussi la possibilité d'interactions médicamenteuses (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). La dose administrée serait en bonne partie oxydée en un dérivé catéchol intermédiaire, qui est ensuite transformé (par méthylation et conjugaison) en dérivés sulfate et glucuroconjugué fortement polarisés. Les dérivés glucuroconjugué et sulfoconjugué de la paroxétine sont environ >10 000 et 3 000 fois moins puissants, respectivement, que la molécule mère comme inhibiteurs du recaptage de la 5-HT dans les synaptosomes de cerveau de rat.

Excrétion : Après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples de 20-50 mg de paroxétine, la demi-vie d'élimination moyenne chez le sujet sain serait d'environ 24 heures, mais on a rapporté une fourchette de 3-65 heures.

Environ 64 % de la dose de paroxétine est éliminée dans l'urine, et environ 36 % par voie fécale. Moins de 2 % de la dose est excrétée sous forme de molécule mère.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie : Chez les sujets âgés, la concentration plasmatique à l'état d'équilibre augmentait, et la demi-vie d'élimination s'allongeait, par rapport à celles des jeunes servant de témoins (tableau 4). La posologie de départ et la posologie d'entretien, en gériatrie, devraient donc être maintenues à la plus petite dose quotidienne cliniquement efficace possible (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance hépatique : Une étude de pharmacocinétique à doses multiples sur la paroxétine en présence d'insuffisance hépatique grave suggère que la clairance de la paroxétine soit considérablement ralentie dans ce contexte (tableau 4). L'élimination de la paroxétine reposant sur une importante biotransformation hépatique, il faut user de prudence en présence d'insuffisance hépatique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières).

Insuffisance rénale : Lors d'une étude de pharmacocinétique à dose unique en présence d'insuffisance rénale de légère à grave, le taux sérique de la paroxétine avait tendance à augmenter avec l'importance de l'insuffisance rénale (tableau 5). Aucune étude pharmacocinétique à doses multiples n'ayant été effectuée en présence de maladie rénale, il faut administrer la paroxétine avec prudence en pareil contexte (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières).

TABLEAU 4 Pharmacocinétique de la paroxétine à l'état d'équilibre, à raison de 20 mg/jour (moyenne et fourchette)

	Sujets sains jeunes [n=22]	Sujets sains âgés [n=22]	Insuffisance hépatique* [n=10]
C_{max} (ée) (ng/ml)	41 (12-90)	87 (18-154)	87 (11-147)
T_{max} (ée) (heures)	5,0 (3-7)	5,0 (1-10)	6,4 (2-11)
C_{min} (ée) (ng/ml)	21 (4-51)	58 (9-127)	66 (7-128)
ASC (ée) (ng·h/ml)	660 (179-1436)	1580 (221-3286)	1720 (194-3283)
T_½ (h)	19 (8-43)	31 (13-92)	66 (17-152)

*Élimination du galactose : 30-70 % de la normale.

Les paramètres pharmacocinétiques varient considérablement entre patients.

TABLEAU 5 Pharmacocinétique de la paroxétine après une dose unique de 30 mg Sujets normaux et insuffisance rénale

	^a Insuffisance rénale grave [n=6]	^b Insuffisance 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)	2046 (605-3695)	1053 (48-2087)	574 (21-2196)
T_½ (h)	29,7 (10,9-54,8)	18,3 (11,2-32,0)	17,3 (9,6-25,1)

^aClairance de la créatinine = 13-27 ml/min ^bClairance de la créatinine = 32-46 ml/min ^cClairance 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 entre 15 °C et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

BIO-PAROXETINE est présenté sous forme de comprimé pelliculé, de forme ovale et biconvexe, renfermant du chlorhydrate de paroxétine en quantité équivalente à 10 mg (comprimés jaunes), à 20 mg (comprimés roses), et à 30 mg (comprimés bleus), de paroxétine sous forme de base libre. Les comprimés portent la gravure « PA » sur une face et la teneur est gravée sur l'autre face. Les comprimés à 10 et à 20 mg sont sécables. Les comprimés BIO-

PAROXETINE à 10 mg et à 30 mg sont offerts en flacons de 100 comprimés. Les comprimés BIO-PAROXETINE à 20 mg sont offerts en flacons de 100 et de 500 comprimés.

Composition

Les comprimés BIO-PAROXETINE renferment soit 10 mg, 20 mg ou 30 mg de paroxétine (sous forme de chlorhydrate de paroxétine hémihydraté). Les comprimés contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants : phosphate de calcium dibasique dihydraté, hypromellose, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane, macrogol/PEG 400, Polysorbate 80, laque d'aluminium jaune n° 10 (comprimés à 10 mg seulement), laque d'aluminium jaune n° 6 jaune orangé (comprimés à 10 mg seulement), laque d'aluminium rouge n° 30 *Helindon Pink* (comprimés à 20 mg seulement), laque d'aluminium bleu n° 2 carmin d'indigo (comprimés à 30 mg seulement).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

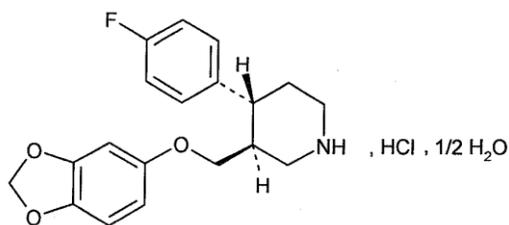
Dénomination commune : Chlorhydrate de paroxétine

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

Formule moléculaire : $C_{19}H_{21}ClFNO_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Poids moléculaire : 374,8 g/mol

Structure moléculaire :



Chlorhydrate de paroxétine hémihydraté

Propriétés physicochimiques :

Description : poudre cristalline blanche à blanc cassé

Point de fusion : 140 °C – 147 °C

pH : 5,0 à 6,0

Pouvoir rotatoire spécifique : -86° à -91°

ESSAIS CLINIQUES

Une étude croisée, équilibrée, à dose unique et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes a été menée en double insu auprès de 28 hommes adultes asiatiques en bonne santé et à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés BIO-PAROXÉTINE (chlorhydrate de paroxétine) à 30 mg de Biomed Pharma à celle des comprimés ^PPAXIL[®] (chlorhydrate de paroxétine) à 30 mg de GlaxoSmithKline Inc.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Paroxétine (1 x 30 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance
ASC _T [‡] (ng*h/ml)	136,76 198,84 (87,375)	146,66 215,72 (88,36)	93,25	85,01 – 102,29
ASC _I (ng*h/ml)	153,63 243,88 (115,95)	162,32 249,58 (102,49)	94,64	86,76 – 103,25
C _{max} (ng/ml)	7,12 8,60 (60,00)	7,70 9,37 (57,13)	92,39	85,45 – 99,89
T _{max} [§] (h)	6,00 (5,00-7,00)	6,33 (5,00-7,50)		
T _{1/2} [€] (h)	17,05 (75,57)	15,44 (48,92)		

* Comprimés BIO-PAROXÉTINE par Biomed Pharma.

[†] Comprimés Paxil (fabriqués par Glaxo Smithkline Inc.), achetés au Canada.

[§] Exprimés uniquement en tant que valeur médiane (fourchette).

[€] Exprimés uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

Dépression

L'efficacité du chlorhydrate de paroxétine comme traitement de la dépression a été établie dans six essais cliniques contrôlés par placebo de 6 semaines, menés chez des patients atteints de dépression (18-73 ans). Le chlorhydrate de paroxétine s'est avéré significativement plus efficace contre la dépression que le placebo, d'après les mesures suivantes : l'échelle de dépression de Hamilton (HDRS), l'échelle HDMI (*Hamilton depressed mood item*), et l'échelle CGI-SI (*Clinical Global Impression - Severity of Illness*).

On a mené une étude chez des patients en consultation externe, atteints de trouble dépressif majeur récurrent, ayant répondu au chlorhydrate de paroxétine (score total HDRS < 8) lors d'une première phase ouverte de 8 semaines; les patients étaient ensuite randomisés à continuer sous chlorhydrate de paroxétine ou à recevoir un placebo, durant 1 an. Sous chlorhydrate de

paroxétine, le pourcentage de patients ayant présenté une rechute partielle^a (15 %) était significativement plus faible que sous placebo (39 %). Le pourcentage de patients ayant présenté une rechute complète^b était de 12 % sous chlorhydrate de paroxétine et de 28 % sous placebo. L'efficacité était similaire dans les deux sexes.

Trouble obsessionnel-compulsif

Trois essais cliniques à double insu de 12 semaines, contrôlés par placebo, ont évalué l'efficacité du chlorhydrate de paroxétine contre le trouble obsessionnel-compulsif : deux études à doses variables (20-60 mg/jour) et une étude à doses fixes (20, 40 et 60 mg/jour). L'étude à dose fixe et l'une des études à doses variables ont conclu à une différence statistiquement significative par rapport au placebo, en faveur du chlorhydrate de paroxétine, à l'échelle de TOC Yale-Brown et/ou à l'échelle de TOC du *National Institute of Mental Health*. Dans l'étude à doses fixes, le pourcentage de patients obtenant une amélioration « marquée » ou « très marquée » à l'échelle CGI-SI à la fin de l'étude était de 15 % (13/88) sous placebo, de 20 % (17/85) sous paroxétine à 20 mg/jour, de 36 % (30/83) sous paroxétine à 40 mg/jour et de 37 % (31/83) sous paroxétine à 60 mg/jour. Dans les 2 études à doses variables, le pourcentage de réponse (mêmes critères) était de 28 % (28/99) et de 25 % (19/75) sous placebo, alors qu'il atteignait 45 % (89/198) et 35 % (28/79) sous chlorhydrate de paroxétine.

Trouble panique

Un essai à doses fixes et trois essais à doses variables, contrôlés par placebo, de 10 à 12 semaines, ont étudié l'efficacité du chlorhydrate de paroxétine contre le trouble panique. L'étude à doses fixes et deux des trois études à doses variables ont montré, par rapport au placebo, une différence en faveur du chlorhydrate de paroxétine dans la fréquence des crises de panique. Dans l'étude à doses fixes, le pourcentage de patients sans aucune crise de panique à la fin de l'étude était de 44 % (29/66) sous placebo, de 56 % (33/59) sous chlorhydrate de paroxétine à 10 mg/jour, de 57 % (35/61) sous chlorhydrate de paroxétine à 20 mg/jour et de 76 % (47/62) sous chlorhydrate de paroxétine à 40 mg/jour.

Phobie sociale (trouble d'anxiété sociale)

Un essai clinique à doses fixes et deux essais à doses variables, contrôlés par placebo, de 12 semaines, ont évalué l'efficacité du chlorhydrate de paroxétine contre la phobie sociale (trouble d'anxiété sociale). Elles ont conclu à une différence statistiquement significative, par rapport au placebo, en faveur du chlorhydrate de paroxétine, à la fin de l'étude, à l'échelle de phobie sociale de Liebowitz, et dans le pourcentage de répondants d'après l'échelle CGI-SI. Dans l'étude à doses fixes, le pourcentage de patients obtenant une amélioration « marquée » ou « très marquée » à l'échelle CGI-SI après 12 semaines était de 28,3 % (26/92) sous placebo, de 44,9 % (40/89) sous paroxétine à 20 mg/jour, de 46,6 % (41/88) sous paroxétine à 40 mg/jour et de 42,9 % (39/91) sous paroxétine à 60 mg/jour. Dans les deux études à doses variables (20-50 mg/jour), le pourcentage de répondants (même critère) était de 23,9 % (22/92) et de 32,4 % (47/145) sous placebo, alors que le taux de réponse obtenu sous chlorhydrate de paroxétine était de 54,9 % (50/91) et de 65,7 % (90/137), respectivement.

^a Rechute partielle : nécessité d'ajouter un autre antidépresseur + critères du DSM-III-R d'épisode dépressif majeur.

^b Rechute complète : nécessité d'ajouter un autre antidépresseur + critères du DSM-III-R d'épisode dépressif majeur + aggravation des symptômes dépressifs depuis ≥ 1 semaine + augmentation de ≥ 2 points du score CGI-SI + score ≥ 4 à l'échelle CGI-SI (au moins modérément malade).

Anxiété généralisée

Deux essais multicentriques de 8 semaines, contrôlés par placebo, ont démontré l'efficacité du chlorhydrate de paroxétine contre l'anxiété généralisée (DSM-IV). L'un portait sur des doses variables (20-50 mg/jour), l'autre sur des doses fixes (20 ou 40 mg/jour). Dans les deux études, le chlorhydrate de paroxétine s'est avéré supérieure au placebo, de façon statistiquement significative, d'après le paramètre d'évaluation primaire (score total à l'échelle d'anxiété de Hamilton [HAM-A]), et d'après plusieurs paramètres secondaires, dont le score aux items anxiété et tension de l'échelle HAM-A, le score de réponse au traitement à l'échelle CGI et le score à l'échelle d'invalidité de Sheehan (SDS). Dans une autre étude à doses variables de 8 semaines, on n'observait aucune différence significative entre le chlorhydrate de paroxétine (20-50 mg/jour) et le placebo quant au paramètre d'efficacité primaire. Toutefois, le chlorhydrate de paroxétine (20-50 mg/jour) était plus efficace que le placebo dans de nombreux paramètres d'évaluation secondaires.

État de stress post-traumatique

L'efficacité du chlorhydrate de paroxétine contre l'état de stress post-traumatique (ESPT) a été démontrée dans deux études multicentriques, contrôlées par placebo, de 12 semaines (étude 1 et étude 2), menées chez des adultes remplissant les critères du DSM-IV pour l'ESPT. Les outils d'évaluation de l'étude étaient (i) échelle d'ESPT administrée par le clinicien (CAPS-2) et (ii) l'échelle CGI-I. L'échelle CAPS-2 est un instrument multiple mesurant les trois groupes de symptômes de l'ESPT : revivre l'événement/souvenirs envahissants, évitement/émoussement et activation neurovégétative. Les deux paramètres d'efficacité primaire de ces études étaient (i) changement du score total à l'échelle CAPS-2 (17 items) entre le début et la fin de l'étude et (ii) proportion de répondants à l'échelle CGI-I (répondants = score de 1 (amélioration très marquée) ou de 2 (amélioration marquée)).

L'étude 1, de 12 semaines, comparait une dose fixe de 20 ou de 40 mg/jour de chlorhydrate de paroxétine à un placebo. Le chlorhydrate de paroxétine, à 20 et à 40 mg, était significativement supérieur au placebo d'après le score total à l'échelle CAPS-2 et le pourcentage de répondants à l'échelle CGI-I.

L'étude 2, de 12 semaines, comparait des doses variables de paroxétine (20-50 mg une fois par jour) à un placebo. Le chlorhydrate de paroxétine était significativement supérieur au placebo d'après le score total à l'échelle CAPS-2 et le pourcentage de répondants à l'échelle CGI-I.

La majorité (66 à 68 %) des personnes inscrites dans ces essais cliniques étaient des femmes. Les analyses de sous-groupe n'ont pas révélé de différence de résultat en fonction du sexe. Le nombre de patients de 65 ans ou plus et de race autre que blanche était insuffisant pour mener des analyses de sous-groupe en fonction de l'âge ou de la race.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

In vitro : La paroxétine inhibe fortement le recaptage de la 5-HT dans les synaptosomes hypothalamiques du rat ($K_i = 1,1$ nM), mais son effet sur le recaptage de la noradrénaline est

peu marqué ($K_i = 350$ nM). Les dérivés prédominants de la paroxétine, un sulfate et un glucuroconjugué, sont essentiellement inactifs comme inhibiteurs du recaptage de la 5-HT. L'affinité de la paroxétine pour les récepteurs cholinergiques muscariniques est faible (K_i du déplacement du quinuclidinylbenzilate tritié : 89 nM). Les études animales ont détecté une propriété anticholinergique faible.

On a démontré *in vitro* (technique de liaison par radioligand sur cerveau de rat) que la paroxétine, à concentrations <1 μ M, avait peu d'affinité pour les récepteurs adrénergiques α_1 , α_2 et β , pour les récepteurs dopaminergiques D2, pour les récepteurs 5-HT1 analogues et 5-HT2 et pour les récepteurs H1 de l'histamine. Cette faible interaction *in vitro* avec les récepteurs postsynaptiques est corroborée par les études *in vivo*, qui démontrent une absence d'effet dépresseur et hypotenseur sur le SNC.

In vivo : Chez la souris, la paroxétine ($DE_{50} = 0,4$ mg/kg par voie orale) potentialisait de façon importante et prolongée l'hypermotilité induite par le précurseur de la 5-HT, le 5-hydroxytryptophane. De même, la paroxétine potentialisait l'effet anticonvulsivant du 5-hydroxytryptophane dans un modèle de souris soumises à des électrochocs ($DE_{50} = 0,4$ mg/kg p.o.). Chez le rat, la paroxétine ($DE_{50} = 0,8$ mg/kg p.o.) inhibait l'hypermotilité provoquée par la p-chloroamphétamine, substance déclenchant une déplétion de la 5-HT neuronale. La paroxétine (1 mg/kg i.p.) ne provoquait aucun changement d'amplitude et de fréquence de l'EEG chez le rat conscient porteur d'électrodes corticales.

Des mesures électrophysiologiques ont démontré que la paroxétine augmentait la vigilance chez l'animal. La paroxétine, à dose de 0,32 à 18 mg/kg p.o. chez le rat, allongeait la période d'éveil et raccourcissait la durée du sommeil lent et du sommeil paradoxal, proportionnellement à la dose. Comme d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la 5-HT, la paroxétine, à dose de 5 mg/kg i.p., produit des symptômes d'hyperstimulation des récepteurs 5-HT chez le rat préalablement traité par inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), comme la tranlycypromine, la phénelzine ou le L-tryptophane, précurseur de la 5-HT.

Des études sur le comportement et sur l'EEG montrent que la paroxétine est légèrement stimulante, à dose supérieure à celle inhibant le recaptage de la 5-HT. Cet effet stimulant n'est pas du même type que celui de l'amphétamine. Chez le rat entraîné à reconnaître la d-amphétamine (1 mg/kg i.p.) d'une solution physiologique salée, la paroxétine (à raison de 0,3, 1, 3 ou 10 mg/kg i.p.) ne provoquait pas la réaction associée à l'amphétamine. La paroxétine provoquait des convulsions chez la souris à la dose orale létale de 300 mg/kg. À raison de 50 mg/kg p.o., la paroxétine abaissait le seuil de convulsions induites par électrochoc chez la souris.

Les études animales indiquent que la paroxétine est bien tolérée par l'appareil cardiovasculaire. On a comparé les effets cardiovasculaires de la paroxétine et de l'amitriptyline, chez le lapin conscient et le chat anesthésié; on a constaté qu'il fallait 2 à 4 fois plus de paroxétine (en mg/kg) que d'amitriptyline pour modifier de manière importante la tension artérielle, la fréquence cardiaque et les paramètres de l'ECG. De même, chez le chien anesthésié par le pentobarbital, l'imipramine, l'amitriptyline et la clomipramine i.v. (à raison de 10 mg/kg) provoquaient un bloc auriculo-ventriculaire et des arythmies ventriculaires graves, alors qu'une

dose équivalente de paroxétine ne produisait qu'un léger allongement de l'intervalle PQ. De plus, alors que de faibles doses (0,3 à 1 mg/kg) d'antidépresseurs tricycliques provoquaient une tachycardie marquée, la paroxétine n'avait aucun effet sur la fréquence cardiaque jusqu'à 10 mg/kg.

Les études menées sur le rat spontanément hypertendu montrent que, par rapport aux antidépresseurs inhibant le recaptage de la noradrénaline, la paroxétine (5 mg/kg i.v.) inhibe beaucoup moins les effets antihypertenseurs de la guanéthidine.

La pénétration de la 5-HT dans les plaquettes et dans les neurones centraux repose sur le même mécanisme de captage et de transport actif, situé dans la membrane cellulaire. Par conséquent, comme les autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la 5-HT, la paroxétine provoque une déplétion de la 5-HT plaquettaire. On a rapporté ce phénomène après administration quotidienne répétée de paroxétine aux doses de 0,1, de 1 et de 10 mg/kg i.p. chez la souris et le rat, aux doses de 1 à 7,5 mg/kg p.o. chez le singe et aux doses de 10 à 50 mg p.o. chez des volontaires humains en santé. De même, on a observé une déplétion de 5-HT dans le sang complet de patients déprimés sous paroxétine.

Pharmacologie humaine

L'administration de paroxétine (dose unique de 30 mg) à des volontaires sains non déprimés n'affectait pas la fonction psychomotrice, telle que mesurée par : tâches psychomotrices (p. ex. : code Morse), manipulations motrices, évaluation de perception subjective et évaluation globale de l'éveil.

La paroxétine (≤ 40 mg/jour) administrée à des volontaires sains ne provoquait aucune modification cliniquement significative de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque et de l'ECG.

TOXICOLOGIE

Des études de toxicité générale ont été réalisées chez le singe rhésus et le rat, espèces où la paroxétine suit la même voie métabolique que chez l'humain.

Toxicité à court terme

Par rapport à la dose clinique, la DL_{50} à court terme de la paroxétine est très élevée chez le rat et la souris (environ 350 mg/kg).

Toxicité à long terme

Chez le singe rhésus et le rat, la dose sans effet est, respectivement, 4 à 10 fois supérieure et 6 à 15 fois supérieure à la fourchette posologique recommandée en clinique. À la dose plus élevée (40 mg/kg x 3 mois; 25 mg/kg x 12 mois), on observait une lipidose dans plusieurs tissus du rat (poumons, ganglions mésentériques, épидидyme, rétine [rétine : microscopie électronique seulement]). La paroxétine étant une amine lipophile dotée de parties hydrophobe et hydrophile, elle pourrait s'accumuler dans les lysosomes et entraver le catabolisme lipidique, ce qui provoquerait une accumulation de lipides dans les lysosomes. Il faut toutefois souligner que cette légère lipidose n'a été observée chez le rat qu'à dose et à concentration plasmatique bien

supérieures à celles observées chez l'humain. Une étude clinique évaluant la présence de corps d'inclusions lamellaires dans les leucocytes circulants, sous paroxétine au long cours, n'a détecté aucune différence entre le placebo et le médicament.

Cancérogenèse

On n'a détecté aucun pouvoir carcinogène 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. On observait une augmentation des hépatomes malins, non reliée à la dose, chez les souris mâles sous 1 et 5 mg/kg/jour; l'augmentation devenait statistiquement significative à 5 mg/kg/jour. Aucune augmentation des hépatomes n'était constatée à 25 mg/kg/jour, ni chez les femelles quelle que soit la dose; la fréquence des hépatomes demeurait dans les limites observées chez les témoins historiques.

Études de reproduction et de fertilité

On sait que la 5-hydroxytryptamine et les modulateurs de cette amine perturbent la reproduction chez l'animal et produisent une toxicité franche à dose élevée. On a démontré qu'à raison de 15 et de 50 mg/kg, la paroxétine (sous forme de sel de chlorhydrate) perturbait la reproduction chez le rat.

Chez le rat mâle, la paroxétine à 50 mg/kg/jour au long cours était associée à des réactions granulomateuses de l'épididyme, accompagnées d'atrophie et de dégénérescence des tubes séminifères. Bien qu'on n'ait détecté aucun effet biologiquement significatif sur la fécondité des rates, on signalait une baisse légère du décompte de corps jaunes et une augmentation légère des pertes avant implantation sous 50 mg/kg, dose associée à une toxicité maternelle marquée.

Études de tératologie

Des études de reproduction ont été menées sur le rat et le lapin, à dose respectivement 42 et 5 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'humain (60 mg), en mg/kg (ou 8,3 fois [rats] et 1,7 fois [lapins] supérieure à la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m²). Ces études n'ont révélé ni effet tératogène ni toxicité sélective envers les embryons.

Études d'immunotoxicité

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

Des échantillons de sérum ont été prélevés de patients déprimés sous paroxétine à 30 mg/jour durant 6 à 12 mois, de groupes de rats d'une étude de toxicité portant sur des doses multiples de paroxétine à 1, 5 et 25 mg/kg/jour durant 1 an, de cobayes sous paroxétine topique (avec pansement occlusif) et de lapins blancs de Nouvelle-Zélande (NZW) sensibilisés au médicament par injections i.m. et s.c. de paroxétine dans un adjuvant de Freund. Des échantillons de sérum de lapins NZW, préalablement sensibilisés par injections i.m. et s.c. d'émulsions d'adjuvant de Freund contenant de la paroxétine chimiquement conjuguée à une gammaglobuline bovine (GGB), servaient de témoin positif.

Le taux d'anticorps sérique, évalué par titrage immunoenzymatique (ELISA) ou par dosage radio-immunologique (DRI), n'a révélé aucun anticorps anti-paroxétine dans les échantillons de sérum, qu'ils proviennent des patients, des rats de l'étude de toxicité, des cobayes sous

paroxétine topique ou des lapins sous injections parentérales de paroxétine. Toutefois, on a détecté des anticorps anti-paroxétine dans le sérum des lapins sensibilisés par émulsion d'adjuvant de Freund contenant de la paroxétine couplée avec la GGB, ce qui démontrait l'efficacité du système radio-immunologique à déceler les anticorps dirigés contre la paroxétine.

De plus, la paroxétine en application cutanée ne provoquait aucune allergie de contact chez le cobaye.

RÉFÉRENCES

1. Anon. Paroxetine Aropax, Seroxat. *Drugs Future*. 1991; 16/2 (184).
2. Bailey DL & Le Melleo JM. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on cholesterol levels of in patients with panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2003 Jun; 23: 317-319.
3. Boyer WF, Blumhardt, CL. The safety profile of paroxetine. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 61-66.
4. Brady KT. Posttraumatic stress disorder and comorbidity: recognizing the many faces of PTSD. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58 Suppl. 9: 12-15.
5. Cain CR., Hamilton TC, Norton J, Petersen EN, Poyser RH, Thormahlen D. Relative lack of cardiotoxicity of paroxetine in animal models. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1989 350: 27-30.
6. Carillo JA, Ramos SI, Herraiz AG, Llerena A, Agundez JA, Berecz R et al. Pharmacokinetic interaction of fluvoxamine and thioridazine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*. 1999; 19(6): 494-499.
7. Chambers CDE, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *New Engl J Med*. 2006 Feb 9; 354(6): 579-587.
8. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *New Engl J Med*. 1996; 1010-5.
9. Claghorn JL. The safety and efficacy of paroxetine compared with placebo in a double-blind trial of depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 33-35.
10. Claghorn JL. Paroxetine: LongTerm Efficacy and Tolerability. *Proc 5th World Congr Biol Psychiatr Florence*. 1991: 12-13.
11. Cohn JB, Wilcox, CS. Paroxetine in major depression: a double-blind trial with imipramine and placebo. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 Suppl.: 52-56.
12. Davidson JR. Biological therapies for posttraumatic stress disorder: an overview. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58 Suppl. 9:29-32.
13. Den Boer JA, Westenberg HG, Kamerbeek, WD, Verhoeven WM, Kahn RS. Effect of serotonin uptake inhibition in anxiety disorders; a double-blind comparison of clomipramine and fluvoxamine. *Int Clin Psychopharmacology*. 1987; 2(1): 21-32.
14. 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.

15. DuMouchel W. Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA spontaneous reporting. *Am Statistician*. 1999; 53: 177-202.
16. DuMouchel W, Pregibon D. Empirical Bayes screening for multi-item associations. *Proceedings of the seventh ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining*. 2001, 67-76.
17. Dunbar GC, Cohn JB, Fabre LF, Feighner JP, Fieve RR, Mendels J et al. A comparison of paroxetine, imipramine and placebo in depressed out-patients. *Br J Psychiatry*. 1991; 159: 394-398.
18. Dunbar GC, Mewett S. Evaluation of Suicidal Thoughts and Acts with Paroxetine. *Proc 5th World Congr Biol Psychiatr Florence*. 1991: 36-37.
19. Dunbar GC, Stoker MJ. Paroxetine in the Treatment of Melancholic and Severely Depressed Hospitalised Patients. *Eur Neuropsychopharmacol; Abstracts of the IVth Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Monaco*. 6-9 October 1991; 1(3): 64.
20. Dunbar GC. Paroxetine - An Effective Antidepressant with Impressive Safety Profile. *J Psychopharmacol*. 1990; 4(4): 257.
21. Dunner DL, Cohn JB, Walshe T, III, Cohn CK, Feighner JP, Fieve RRet, 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.
22. Dunner DL, Dunbar GC. Optimal dose regimen for paroxetine. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 21-26.
23. Eric L, Petrovic D, Loga S, Kobal M, Jakovljevic M, Mewett S. A Prospective, Double-Blind, Comparative, Multicentre Study of Paroxetine and Placebo in Preventing Recurrent Major Depressive Episodes. *Proc 5th World Congr Biol Psychiatr Florence*. 1991; 10-11.
24. Fabre LF. A 6-week, double-blind trial of paroxetine, imipramine and placebo in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 (Suppl): 40-43.
25. Feighner JP, Boyer WF. Paroxetine in the treatment of depression: a comparison with imipramine and placebo. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 (Suppl.): 44-47.
26. Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Goetz D, Campeas RB, Fyer MR et al. An open trial of fluoxetine in the treatment of panic attacks. *J Clin Psychopharmacol*. 1987; 7(5): 329-332.
27. Gould RA, Otto MW, Pollack MH, Yap L. Cognitive behavioral and pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: A preliminary meta-analysis. *Behavior Therapy*. 1997; 28(2): 285-305.
28. Greenough A, Khetriwal B. Pulmonary hypertension in the newborn. *Paediatr Respir Rev*. 2005; 111-116.

29. Hartigan-Go K, Bateman DN, Nyberg G, Martensson E, Thomas SH. Concentration-related pharmacodynamic effects of thioridazine and its metabolites in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1996; 60(5): 543-553.
30. Hindmarch I, Harrison C. The effects of paroxetine and other antidepressants in combination with alcohol on psychomotor activity related to car driving. *Acta Psychiatr Scand.* 1989; 350: 45.
31. Hutchinson DR, Tong S, Moon CAL, Vince M, Clarke A. A Double Blind Study in General Practice to Compare the Efficacy and Tolerability of Paroxetine and Amitriptyline in Depressed Elderly Patients. *Br J Clin Res.* 1991; 2:43-57.
32. Johnson AM. An overview of the animal pharmacology of paroxetine. *Acta Psychiatr Scand.* 1989; 350:14-20.
33. Källén B. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch of Pediatr & Adolesc Med* 2004. 312-316.
34. Kennet GA, Lightowler S, De Biasi V, Stevens NC, Blackburn TP. m-CPP-induced mouth movements, a model of OCD? *Neuropsychopharmacol.* 1994; 10: 174-178.
35. Kennet GA, Lightowler S, Murphy O, De B, V, Stevens NC, Tulloch IF et al. Chronic Treatment with Paroxetine and Fluoxetine, But Not Desipramine, Desensitizes 5-HT_{2C} Receptor Function. *Br J Pharmacol.* 1994; 112(Proc Suppl):643.
36. Kerr JS, Sherwood N, Hindmarch I. The Comparative Psychopharmacology of the 5-HT Reuptake Inhibitors. *Hum Psychopharmacol.* 1991; 6(4): 313-317.
37. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1994; 51(1): 8-19.
38. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1995; 52(12): 1048-1060.
39. Kiev A. A double-blind, placebo-controlled study of paroxetine in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry.* 1992; 53 Suppl: 27-29.
40. Kim EJ & Yu BH. Increased cholesterol levels after paroxetine treatment in patients with panic disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2005; 597-599.
41. Kuhs H, Rudolf GA. Cardiovascular effects of paroxetine. *Psychopharmacology (Berl).* 1990; 102(3): 379-382.
42. 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.
43. Mancini C, Ameringen MV. Paroxetine in social phobia. *J Clin Psychiatry.* 1996; 57(11): 519-522.

44. Marshall RD, Beebe KL, Oldham M, Zaninelli R. Efficacy and safety of paroxetine treatment for chronic PTSD: a fixed-dose, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(12): 1982-1988.
45. Mason I. Paroxetine Hailed for Care Advance on Older Therapies. *Hosp Doctor*. 1991 (18 April): 34.
46. Mertens C, Pintens H. A double-blind, multicentre study of paroxetine and mianserin in depression. *Acta Psychiatr Scand*. 1989;350: 140.
47. Nelson DR, Pratt GD, Palmer KR, Johnson AM, Bowery NG. Effect of paroxetine, a selective 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor, on beta-adrenoceptors in rat brain: autoradiographic and functional studies. *Neuropharmacology*. 1991; 30(6): 607-616.
48. Oehrberg S, Christiansen PE, Behnke K, Borup AL, Severin B, Soegaard J et.al. Paroxetine in the treatment of panic disorder-A randomized double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*. 1995; 167(3): 374-379.
49. Pollack MH, Zaninelli R, Goddard A, McCafferty JP, Bellew KM, Burnham D.B et al. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62(5): 350-357.
50. Rasmussen JGC, Johnson AM. Incidence of Seizures During Treatment with Antidepressants, Including the New Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitor, Paroxetine. *Proc 5th World Congr Biol Psychiatr Florence*. 1991: 40-41.
51. Rickels K, Amsterdam J, Clary C, Fox I, Schweizer E, Weise C. The efficacy and safety of paroxetine compared with placebo in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 30-32.
52. Ringold AL. Paroxetine Efficacy in social phobia. *J Clin Psychiatry*. 1994; 55(8): 363-364.
53. Rocca P, Fonzo V, Scotta M, Zanalda E, Ravizza L. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1997; 95(5): 444-450.
54. Ross R. Atherosclerosis. In: Bennet & Plum, editors. *Cecil Textbook of Medicine*. 20th ed. 1996. p. 292-3.
55. Shrivastava RK, Shrivastava , Overweg N, Blumhardt CL. A double-blind comparison of paroxetine, imipramine and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 48-51.
56. Smith WT, Glaudin V. A placebo-controlled trial of paroxetine in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 36-39.
57. Solomon SD, Davison JR Trauma: prevalence, impairment, service use, and cost. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58 Suppl. 9: 5-11.

58. Stein MB, Chartier MJ, Hazen AL, Kroft CD, Chale RA, Cote D et al. Paroxetine in the treatment of generalized social phobia: open-label treatment and double-blind placebo-controlled discontinuation. *J Clin Psychopharmacol.* 1996; 16(3): 218-222.
59. Thomas DR, Nelson DR, Johnson AM. Biochemical effects of the antidepressant paroxetine, a specific 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor. *Psychopharmacology (Berl).* 1987; 93(2): 193-200.
60. Tucker P, Zaninelli R, Yehuda R, Ruggiero L, Dillingham K, Pitts CD. Paroxetine in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry.* 2001; 62(11): 860-868.
61. Tulloch IF, Johnson AM. The pharmacologic profile of paroxetine, a new selective serotonin reuptake inhibitor. *J Clin Psychiatry.* 1992; 53 Suppl: 7-12.
62. Von Bahr C, Movin G, Nordin C, Liden A, Hammarlund-Udenaes M, Hedberg A et al. Plasma levels of thioridazine and metabolites are influenced by the debrisoquin hydroxylation phenotype. *Clin Pharmacol Ther.* 1991; 49(3): 234-240.
63. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics.* 2000 Jan; 14-20.
64. Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1994; 51(5): 355-364.
65. Monographie de produit Paxil[®], Numéro de contrôle de la présentation : 237146, Date de révision : le 18 juin 2020.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**Pr BIO-PAROXETINE****Comprimés de paroxétine USP**

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

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**Raisons d'utiliser ce médicament :**

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

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

Les effets de ce médicament :

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

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas BIO-PAROXETINE si :

- vous êtes allergique à ce produit ou à l'un des ingrédients entrant dans sa composition. (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 :

Chlorhydrate de paroxétine

Les ingrédients non médicamenteux importants :

Phosphate de calcium dibasique dihydraté, hypromellose, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, jaune Opadry, rose Opadry et bleu Opadry.
Hypromellose, dioxyde de titane, macrogol/PEG 400, Polysorbate 80, laque d'aluminium jaune n° 10 (comprimés à 10 mg seulement), laque d'aluminium jaune n° 6 jaune orangé (comprimés à 10 mg seulement), laque d'aluminium rouge n° 30 *Helindon Pink* (comprimés à 20 mg seulement), laque d'aluminium bleu n° 2 carmin d'indigo (comprimés à 30 mg seulement)

Les formes posologiques :

BIO-PAROXETINE est présenté sous forme de comprimé renfermant 10 mg (jaune), 20 mg (rose) et 30 mg (bleu) de paroxétine (sous forme de chlorhydrate de paroxétine).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

BIO-PAROXETINE ne doit pas être employé chez les enfants 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 BIO-PAROXETINE ou qu'ils en modifient la dose. Vous pourriez vous sentir plus anxieux ou avoir des idées d'automutilation ou d'actes visant à blesser autrui, surtout si vous avez déjà eu envie de vous faire du mal par le passé. Ces changements émotionnels peuvent se produire chez les patients qui prennent des médicaments comme la paroxétine, 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. **Si de tels changements se présentent, consultez votre médecin immédiatement.** Ne cessez pas de prendre BIO-PAROXETINE de votre propre chef.

La prise de médicaments comme BIO-PAROXETINE 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 BIO-PAROXETINE peut accroître le risque de fractures. Vous devez être particulièrement prudent afin d'éviter les chutes surtout si vous avez des étourdissements ou si votre pression artérielle est basse.

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

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

- toutes vos maladies, y compris vos antécédents de convulsions, de maladie du foie ou des reins ou 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.;
- 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,
- 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 appelé 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 BIO-PAROXETINE. **Si vous prenez déjà BIO-PAROXETINE 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 BIO-PAROXETINE au début de la grossesse :

Certaines études laissent supposer un risque accru de malformations congénitales, particulièrement de malformations

cardiaques, chez les nouveau-nés dont la mère a pris BIO-PAROXETINE 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 le chlorhydrate de paroxétine 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 du chlorhydrate de paroxétine.

Prise de BIO-PAROXETINE plus tard dans la grossesse :

Complications possibles à la naissance (secondaires à la prise d'un antidépresseur récent, y compris BIO-PAROXETINE) :

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

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 BIO-PAROXETINE :

L'emploi de BIO-PAROXETINE 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 du chlorhydrate de paroxétine 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 EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE pour de plus amples renseignements.

Glaucome à angle fermé :

BIO-PAROXETINE peut provoquer une crise aiguë de glaucome. Un examen des yeux effectué avant la prise de BIO-PAROXETINE pourrait permettre d'établir si vous êtes exposé à

un risque de glaucome à angle fermé. Consultez immédiatement un médecin si vous éprouvez :

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

N'employez pas BIO-PAROXETINE 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 fosamprénariv 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 BIO-PAROXETINE.;
- certains médicaments utilisés pour soulager la toux comme le dextrométhorphan.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

- Il est très important que vous preniez BIO-PAROXETINE exactement comme votre médecin l'a prescrit. Généralement, la plupart des gens prennent entre 20 mg et 40 mg de BIO-PAROXETINE par jour pour la dépression, le trouble obsessionnel-compulsif, le trouble panique, la phobie sociale (trouble d'anxiété sociale), le trouble d'anxiété généralisée et le trouble de stress post-traumatique, bien que votre médecin peut entamer votre traitement pour le trouble panique par une dose de 10 mg par jour.
- Prenez les comprimés le matin, de préférence avec des aliments. Avalez-les tout rond avec de l'eau. Vous ne devez pas les mâcher.
- Vous devez continuer de prendre votre médicament même si vous ne vous sentez pas mieux, car il faut parfois quelques semaines avant que le médicament n'agisse.
- Poursuivez votre traitement selon les directives, jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'y mettre fin.
- Vous devez consulter votre médecin avant d'arrêter de prendre votre médicament de votre propre chef.

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

Dose oubliée :

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 le jour suivant.

Surdosage :

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 de surdosage, communiquez avec un professionnel de la santé, l'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison de la région immédiatement, même s'il n'y a pas de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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

Si vous avez une réaction allergique (y compris éruption cutanée, urticaire, enflure, difficulté à respirer) ou des effets secondaires

sévères ou inhabituels, cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin immédiatement.

Les effets secondaires les plus courants de BIO-PAROXÉTINE 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 de ce médicament peut aggraver davantage ces paramètres.

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

Habituellement, le chlorhydrate de paroxétine 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.

BIO-PAROXÉTINE 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 BIO-PAROXÉTINE 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), et d'autres symptômes ont été signalés après l'arrêt du traitement par le chlorhydrate de paroxétine 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 sans qu'on doive recourir à un traitement. 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 BIO-PAROXÉTINE 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 BIO-PAROXÉTINE, durant la grossesse ont présenté des symptômes comme les suivants : difficultés à nourrir l'enfant et/ou difficulté à respirer, énervement et pleurs incessants. 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		Sollicitez sans tarder des soins médicaux d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Hallucinations [visions ou sons étranges]		✓	
	Mouvements incontrôlables du corps ou du visage		✓	
	Incapacité d'uriner ou perte de la maîtrise de la vessie (<i>incontinence urinaire</i>)		✓	
	Pupilles dilatées		✓	
	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)		✓	
	Faible nombre de plaquettes [ecchymoses ou saignements inhabituels de la peau ou d'autres régions]		✓	
Rare	Réactions allergiques sévères [éruption cutanée s'accompagnant de rougeur et de bosses, urticaire, démangeaisons, enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflement, éruptions cutanées, collapsus ou perte de conscience]			✓
	Réactions allergiques (éruption cutanée seulement)		✓	
	Faible taux de sodium dans le sang [symptômes de fatigue, faiblesse, confusion combinés à des muscles douloureux, raides ou non coordonnés]		✓	
	Acathésie [sensation d'agitation et incapacité de rester assis ou debout sans bouger]		✓	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Sollicitez sans tarder des soins médicaux d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Manie [comportement et pensées hyperactifs]		✓	
Convulsions [perte de conscience s'accompagnant de tremblements incontrôlables (« crise »)]			✓
Syndrome des jambes sans repos (envie irrésistible de bouger les jambes)		✓	
Glaucome à angle fermé [douleur aux yeux, changements de la vision et enflure ou rougeur des yeux ou dans la région de l'œil]			✓
Sécrétion anormale de lait (par les seins) chez les hommes et les femmes		✓	
Sensibilité accrue de la peau au soleil	✓		
Enflure des mains, des chevilles ou des pieds		✓	
Troubles menstruels (y compris règles abondantes, saignements entre les règles et absence de règles)		✓	
Très rare	Syndrome sérotoninergique [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.		✓
	Saignements gastro-intestinaux [vomissements de sang ou présence de sang dans les selles]		✓
	Trouble du foie [symptômes comprenant nausées, vomissements, perte d'appétit avec démangeaisons, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée]		✓

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Sollicitez sans tarder des soins médicaux d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
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			✓
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 Mises en	- 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 BIO-PAROXETINE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT LE CONSERVER

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada en :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pourriez devoir relire à nouveau ce dépliant. Veuillez le conserver jusqu'à ce que vous ayez terminé votre traitement. On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels en communiquant avec le commanditaire, Biomed Pharma au 1-888-731-6703, info@biomed-pharma.ca.

Le présent feuillet a été préparé par Biomed Pharma.

Date de révision : le 27 mai 2021.