

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrPAXIL CR**

Comprimés de paroxétine

Comprimés à libération contrôlée, 12,5 et 25 mg de paroxétine (sous forme de chlorhydrate de paroxétine), voie orale

USP

Inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine

GlaxoSmithKline Inc.  
100 Milverton Drive  
Bureau 800  
Mississauga (Ontario)  
L5R 4H1

Date de l'autorisation initiale :  
5 janvier 2004

Date de révision :  
22 septembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 263624

*© 2022 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.*

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

## MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Sections	Date
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire	2022-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique	2021-10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique	2021-10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique	2021-10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes	2020-06
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	2021-10

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>5</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>5</b>
1.1 Enfants .....	5
1.2 Personnes âgées .....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>6</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....</b>	<b>6</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	7
4.4 Administration .....	10
4.5 Dose omise.....	10
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>10</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>11</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>12</b>
7.1 Populations particulières .....	18
7.1.1 Femmes enceintes .....	18

7.1.2	Femmes qui allaitent .....	20
7.1.3	Enfants .....	20
7.1.4	Personnes âgées .....	20
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>21</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	21
8.2	Effets indésirables observés dans les études cliniques .....	25
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	37
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	38
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives .....	40
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	41
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>41</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves .....	41
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	42
9.3	Interactions médicament-comportement.....	42
9.4	Interactions médicament-médicament .....	42
9.5	Interactions médicament-aliment .....	52
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	52
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire .....	52
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>52</b>
10.1	Mode d'action.....	52
10.2	Pharmacodynamie .....	52
10.3	Pharmacocinétique.....	52
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>56</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>56</b>
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>57</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>57</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>58</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	58
	Trouble dépressif majeur .....	58
	Trouble panique (avec ou sans agoraphobie) .....	58

	Phobie sociale (trouble de l'anxiété sociale) .....	59
	Trouble dysphorique prémenstruel (TDP) .....	59
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE</b> .....	<b>60</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE</b> .....	<b>60</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS</b> .....	<b>64</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

PAXIL CR (chlorhydrate de paroxétine) est indiqué chez l'adulte pour le soulagement symptomatique des troubles suivants :

- **Trouble dépressif majeur (TDM)**
- **Trouble panique (avec ou sans agoraphobie)**
- **Phobie sociale (trouble de l'anxiété sociale)**
- **Trouble dysphorique prémenstruel (TDM)**

**Emploi à long terme de PAXIL CR :** PAXIL CR n'a pas fait l'objet d'évaluation systématique au-delà de 12 semaines dans le cadre des essais cliniques comparatifs, toutefois, un essai contrôlé par placebo a montré que le chlorhydrate de paroxétine à libération immédiate permettait de maintenir une réponse au traitement antidépresseur pendant au moins 6 mois (voir la section [14.1 Essais cliniques par indication, Trouble dépressif majeur](#)). Le professionnel de la santé qui décide de recourir à PAXIL CR pendant une période prolongée doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du médicament chez son patient.

L'efficacité de PAXIL CR dans le traitement à long terme (c'est-à-dire pendant plus de 12 semaines dans le cas de la dépression, du trouble panique et de la phobie sociale et plus de trois cycles menstruels dans le cas du trouble dysphorique prémenstruel), n'a pas encore été établie dans des essais contrôlés portant sur la dépression, le trouble panique, la phobie sociale ou le trouble dysphorique prémenstruel. Par conséquent, le professionnel de la santé qui décide de prescrire PAXIL CR pour ces indications pendant une période prolongée doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du médicament chez chaque patient (voir la section [4.1 Considérations posologiques](#)).

#### **1.1 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible avec la survenue de modifications comportementales et émotionnelles, y compris l'automutilation](#)).

#### **1.2 Personnes âgées**

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données d'études cliniques révèlent des différences au chapitre du profil pharmacocinétique de la paroxétine entre les patients âgés et les adultes plus jeunes, pouvant être associées à des différences sur les plans de l'innocuité ou de l'efficacité. On peut trouver une brève discussion à ce sujet dans les sections appropriées (voir les sections [7.1.4 Personnes âgées](#); [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

PAXIL CR (chlorhydrate de paroxétine) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- **Hypersensibilité** : Chez les patients présentant une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- **Inhibiteurs de la monoamine oxydase** : En association avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou dans une période minimale de deux semaines suivant l'arrêt ou l'instauration d'un traitement par un IMAO (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques](#), [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- **Thioridazine** : PAXIL CR ne doit pas être administré en association avec la thioridazine ni dans une période minimale de deux semaines après la fin d'un traitement par la thioridazine (voir les sections [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- **Pimozide** : En association avec le pimozide ou dans une période minimale de deux semaines après la fin d'un traitement par le pimozide (voir les sections [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## 3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

### Mises en garde et précautions importantes

La prise d'antidépresseurs augmente le risque d'automutilation, d'infliger des blessures à autrui et de pensées ou de comportements suicidaires. Il faut surveiller étroitement les patients traités par antidépresseurs pour déceler toute aggravation clinique et l'apparition de pensées ou de comportements associés à l'agitation et/ou au suicide (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible avec la survenue de modifications comportementales et émotionnelles, y compris l'automutilation](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

#### Généralités

- PAXIL CR n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.
- La paroxétine ne doit être utilisée pendant la grossesse que dans la mesure où les bienfaits l'emportent sur les risques, particulièrement au cours du troisième trimestre puisqu'il peut y avoir des conséquences sur la santé du nouveau-né (voir les sections [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).
- En raison du potentiel de toxicité sérotoninergique pouvant mettre la vie en danger :
  - la prise concomitante d'IMAO est contre-indiquée;
  - des périodes de sevrage sont nécessaires lors du passage d'un traitement par la paroxétine à un traitement par un IMAO ou lors du passage d'un traitement par un IMAO à un traitement par la paroxétine;

- la prise concomitante d’autres agents sérotoninergiques n’est pas recommandée (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques](#));
- une diminution graduelle de la dose est recommandée lors d’un changement de traitement par antidépresseur, y compris la paroxétine.
- Posologie :
  - Il peut être nécessaire d’administrer une dose plus faible chez les personnes âgées et chez les personnes présentant une atteinte rénale.
  - Toute modification de dose doit se faire de façon graduelle, y compris l’arrêt du traitement.
  - Il faut surveiller l’apparition de symptômes liés à l’arrêt du traitement lors d’une réduction de dose ou de l’arrêt du traitement.
- Il faut réévaluer périodiquement la nécessité de poursuivre le traitement.

### Surveillance de l’agitation et des tendances suicidaires

La surveillance clinique rigoureuse d’idées suicidaires ou d’autres indicateurs d’un comportement suicidaire possible est conseillée chez les patients, quel que soit leur âge, et particulièrement lors de l’instauration du traitement ou lors d’une modification de dose ou de schéma thérapeutique. Cela comprend également la surveillance des patients pour déceler des modifications comportementales ou émotionnelles du type agitation (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible avec la survenue de modifications comportementales et émotionnelles, y compris l’automutilation](#)).

## 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

### Dépression

- **Posologie de départ usuelle** : La posologie de départ recommandée est de 25 mg par jour. Dans le cadre des essais cliniques démontrant son efficacité dans le traitement de la dépression, PAXIL CR a été administré à raison de 25 à 62,5 mg par jour. Comme c’est le cas pour tous les médicaments efficaces contre la dépression, un certain délai peut s’écouler avant l’obtention de l’effet thérapeutique maximal. L’augmentation de la dose par paliers de 12,5 mg par jour, jusqu’à concurrence de 62,5 mg par jour, peut être indiquée chez certains patients ne répondant pas à la dose de 25 mg. Il convient d’effectuer les ajustements posologiques à intervalles d’au moins une semaine.
- **Traitement d’entretien** : Aucun corpus de données n’indique pendant combien de temps un patient doit continuer de prendre PAXIL CR pour traiter les symptômes de panique et de dépression. On convient généralement que les épisodes de dépression aiguë nécessitent une pharmacothérapie soutenue sur plusieurs mois, voire plus longtemps. On ignore si la dose d’antidépresseur nécessaire pour obtenir une rémission est identique à celle qui permet de maintenir ou de soutenir l’euthymie.

Une évaluation systématique a montré que l’efficacité de PAXIL à libération immédiate était maintenue sur une période d’au moins 6 mois à des doses moyennes d’environ 30 mg, ce qui correspond à une dose de 37,5 mg dans le cas de PAXIL CR, compte tenu des caractéristiques relatives de biodisponibilité.

### Trouble panique

- **Posologie de départ usuelle** : La posologie de départ recommandée est de 12,5 mg par jour. Il convient d'effectuer les ajustements posologiques par paliers de 12,5 mg/jour à intervalles d'au moins une semaine. Dans le cadre des essais cliniques démontrant son efficacité, PAXIL CR a été administré à raison de 12,5 à 75 mg par jour. La posologie maximale est de 75 mg par jour.
- **Traitement d'entretien** : Le trouble panique étant une affection chronique, on peut raisonnablement envisager de poursuivre le traitement chez un patient qui y répond. Les ajustements posologiques doivent viser le maintien de la plus faible posologie efficace, et il convient de réévaluer périodiquement l'état du patient afin de déterminer si la poursuite du traitement est nécessaire.

### **Phobie sociale (trouble de l'anxiété sociale)**

- **Posologie de départ usuelle** : La posologie de départ recommandée est de 12,5 mg par jour. Dans le cadre de l'essai clinique démontrant son efficacité dans le traitement de la phobie sociale, PAXIL CR a été administré à raison de 12,5 à 37,5 mg par jour. L'augmentation de la dose par paliers de 12,5 mg par jour, jusqu'à concurrence de 37,5 mg par jour, peut être indiquée chez certains patients ne répondant pas à la dose de 12,5 mg. Il convient d'effectuer les ajustements posologiques à intervalles d'au moins une semaine.
- **Traitement d'entretien** : Aucun corpus de données n'indique pendant combien de temps un patient doit continuer de prendre PAXIL CR pour traiter les symptômes. Bien que l'efficacité de PAXIL CR n'ait pas été démontrée au-delà de 12 semaines dans le cadre d'études cliniques contrôlées, la phobie sociale est une affection chronique et on peut raisonnablement envisager de poursuivre le traitement chez un patient qui y répond. Les ajustements posologiques doivent viser le maintien de la plus faible posologie efficace, et il convient de réévaluer périodiquement l'état du patient afin de déterminer si la poursuite du traitement est nécessaire.

### **Trouble dysphorique prémenstruel**

- **Posologie de départ usuelle** : Dans les essais cliniques, les doses de 12,5 mg/jour et de 25 mg/jour se sont avérées efficaces lors de l'administration continue ou de l'administration durant la phase lutéale.

La dose recommandée est de 12,5 mg/jour limitée à la phase lutéale du cycle menstruel, commençant 14 jours avant l'apparition prévue des menstruations et se terminant le premier jour des menstruations. Certaines patientes ne répondant pas à une dose de 12,5 mg/jour peuvent tirer profit d'une majoration de la dose à 25 mg/jour. Il convient d'effectuer les ajustements posologiques à intervalles d'au moins une semaine.

L'administration continue de PAXIL CR, employé quotidiennement pendant tout le cycle menstruel, peut être envisagée si l'efficacité de l'administration pendant la phase lutéale est sous-optimale. Il convient d'effectuer les ajustements posologiques à intervalles d'au moins une semaine.

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

**Arrêt du traitement par PAXIL CR** : Des symptômes associés à l'arrêt du traitement par PAXIL CR à libération immédiate et par PAXIL CR ont été signalés dans les essais cliniques et les rapports de pharmacovigilance. Il convient de surveiller les patients qui cessent leur traitement, de façon à déceler ces symptômes, ou d'autres, indépendamment de l'indication pour laquelle on a prescrit PAXIL CR (voir



les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt du traitement par PAXIL CR](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés à l'arrêt du traitement \[ou lors de la réduction de la dose\]](#)).

On recommande de réduire la dose graduellement si possible plutôt que de cesser brusquement la prise du médicament. Si des symptômes intolérables surviennent après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement, on doit rajuster le retrait graduel du médicament en fonction de la réponse clinique du patient (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### Populations particulières

Pour toutes les indications :

- **Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir les sections [1.1 Enfants](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible avec la survenue de modifications comportementales et émotionnelles, y compris l'automutilation](#)).
- **Personnes âgées (> 65 ans) ou personnes affaiblies :** L'administration de PAXIL CR aux personnes âgées est associée à une élévation des concentrations plasmatiques et à une prolongation de la demi-vie d'élimination comparativement aux adultes plus jeunes (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). La posologie de départ de PAXIL CR recommandée est de 12,5 mg par jour chez les personnes âgées ou affaiblies. On pourra augmenter la posologie dans les cas où cela est indiqué. La posologie maximale est de 50 mg par jour.
- **Insuffisance rénale ou hépatique :** PAXIL CR doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une atteinte rénale ou hépatique. La posologie de départ recommandée est de 12,5 mg par jour chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique ou rénal significatif sur le plan clinique. La posologie maximale est de 50 mg par jour (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).
- **Femmes enceintes :** Des études épidémiologiques sur l'issue de la grossesse de femmes ayant pris des antidépresseurs durant le premier trimestre font état d'un risque accru de malformations congénitales, particulièrement de nature cardiovasculaire (p. ex., communications interventriculaires et communications interauriculaires), associées à l'emploi de la paroxétine. Si une patiente devient enceinte pendant qu'elle prend PAXIL CR, elle doit être informée du risque actuellement estimé que court l'enfant à naître (voir la section [7.1 Populations particulières](#)) et on doit envisager de recourir à d'autres options thérapeutiques. Le professionnel de la santé doit poursuivre le traitement par PAXIL CR chez une patiente donnée seulement si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques éventuels. Chez les femmes qui veulent devenir enceintes ou qui en sont au premier trimestre de leur grossesse, on doit envisager d'amorcer un traitement par la paroxétine seulement après avoir examiné les autres options thérapeutiques (voir la section [7.1 Populations particulières](#)).

Des rapports de pharmacovigilance font état de complications commandant une prolongation de l'hospitalisation, une respiration assistée et le gavage, chez certains nouveau-nés exposés à PAXIL CR, à des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou à d'autres antidépresseurs récents à la fin du troisième trimestre (voir la section [7.1 Populations particulières](#)). Le professionnel de la santé qui traite une femme enceinte à l'aide de PAXIL CR durant le troisième trimestre doit soupeser soigneusement les risques possibles et les avantages éventuels du traitement. Il peut envisager de réduire progressivement la dose de PAXIL CR durant le troisième trimestre de la grossesse.

#### 4.4 Administration

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

#### 4.5 Dose omise

Si le patient oublie de prendre une dose de PAXIL CR à l'heure habituelle, il doit la prendre dès que possible, à moins que l'heure de la prochaine dose soit déjà trop rapprochée. S'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, la dose oubliée doit être omise. Le patient ne doit pas prendre deux doses en même temps.

### 5 SURDOSAGE

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

#### Symptômes

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

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

**Traitement :** Le professionnel de la santé doit envisager de communiquer avec un centre antipoison pour obtenir plus de renseignements sur le traitement d'un surdosage.

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

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

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

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

Une mise en garde particulière s'impose dans le cas des patients qui prennent PAXIL CR ou qui l'ont pris récemment et qui pourraient ingérer, volontairement ou accidentellement, une quantité excessive d'un antidépresseur tricyclique. En pareil cas, l'accumulation de l'antidépresseur tricyclique mère et de son métabolite actif peut augmenter la possibilité de séquelles cliniques importantes et prolonger la nécessité d'une surveillance médicale étroite.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

**Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations et composition**

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à libération contrôlée 12,5 mg 25 mg	Béhénate de glycéryle, citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique de type C, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, polyéthylène glycol, polysorbate 80, polyvinylpyrrolidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium, talc.  Le comprimé PAXIL CR à 12,5 mg contient aussi les ingrédients suivants : laque d'aluminium D&C jaune n° 10, laque d'aluminium FD&C jaune n° 6 et oxyde de fer jaune.  Le comprimé PAXIL CR à 25 mg contient aussi les ingrédients suivants : laque d'aluminium D&C rouge n° 30 et oxyde de fer rouge.

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

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

- **Arrêt du traitement par PAXIL CR**

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

Il convient de surveiller les patients en cas d'arrêt du traitement en raison des symptômes qui peuvent alors survenir (p. ex., étourdissements, troubles du sommeil incluant rêves anormaux, perturbations sensorielles [y compris paresthésies, sensations de choc électrique et acouphènes], agitation, anxiété, céphalées, tremblements, confusion, diarrhée, nausées, vomissements et transpiration) ou autres symptômes qui pourraient être significatifs sur le plan clinique (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés à l'arrêt du traitement \[ou lors de la réduction de la dose\]](#)). On recommande de réduire la dose graduellement si possible plutôt que de cesser brusquement la prise du médicament. Si des symptômes intolérables surviennent après une baisse de la dose ou l'arrêt du traitement, on doit rajuster le retrait graduel du médicament en fonction de la réponse clinique du patient (voir les sections [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

Le tamoxifène, un agent antitumoral, est un promédicament qui exige une activation métabolique par l'isoenzyme CYP2D6. Or, l'inhibition du CYP2D6 peut entraîner des concentrations plasmatiques réduites d'un métabolite primaire actif du tamoxifène (l'endoxifène). L'emploi prolongé d'inhibiteurs du CYP2D6, y compris certains ISRS, concurremment avec le tamoxifène peut se traduire par une diminution persistante des concentrations d'endoxifène (voir aussi la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tamoxifène](#)). Certaines études ont révélé que l'efficacité du tamoxifène, mesurée par le risque de rechute du cancer du sein ou de mortalité liée au cancer du sein, peut être réduite lorsque cet agent est administré en même temps que PAXIL CR en raison de l'inhibition irréversible de l'isoenzyme CYP2D6 par la paroxétine. Ce risque pourrait augmenter en fonction de la durée de l'administration concomitante. Lorsque le tamoxifène est employé dans le traitement du cancer du sein, le prescripteur doit envisager d'utiliser un autre antidépresseur qui exerce peu voire pas d'effet inhibiteur sur l'isoenzyme CYP2D6.

- **Maladies concomitantes**

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

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

Voir les données sur les animaux dans la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

## Cardiovasculaire

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

- **Prolongation de l'intervalle QT**

Des cas de prolongation de l'intervalle QT (avec ou sans tachycardie ventriculaire) ont été signalés lors de l'utilisation de la paroxétine après sa mise en marché, bien que le lien de causalité avec PAXIL CR n'a pas été établi.

PAXIL CR doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de prolongation de l'intervalle QT, chez ceux qui prennent des antiarythmiques ou d'autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT, ou chez ceux qui présentent une cardiopathie préexistante pertinente (voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## Dépendance/tolérance

Ni PAXIL CR ni PAXIL à libération immédiate n'ont fait l'objet d'études systématiques, sur l'animal ou chez l'humain, au regard du risque d'abus, de tolérance ou de dépendance physique. Le professionnel de la santé doit évaluer soigneusement les antécédents de toxicomanie des patients et, le cas échéant, suivre de près les signes d'une mauvaise utilisation ou d'une surutilisation de PAXIL CR.

## Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

## Endocrinien/métabolisme

- **Élévation des taux sériques de cholestérol**

Plusieurs études du domaine public révèlent une élévation des taux de cholestérol-LDL d'environ 10 % chez des volontaires et des patients qui ont pris de la paroxétine pendant 8 à 12 semaines. Habituellement, les taux se sont normalisés après l'arrêt du traitement par la paroxétine. De plus, parmi les participants à des études cliniques contrôlées par placebo chez lesquels on avait obtenu des mesures avant et pendant le traitement, on a enregistré une augmentation moyenne des taux sériques de cholestérol total d'environ 1,5 mg/dL chez les patients traités par la paroxétine ( $n = 653$ ) comparativement à une diminution moyenne de quelque 5,0 mg/dL chez les patients ayant reçu le placebo ( $n = 379$ ). Des hausses par rapport aux valeurs initiales de 45 mg/dL ou plus ont été enregistrées chez 6,6 % des patients sous paroxétine comparativement à 2,6 % des patients sous placebo (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire, Élévation des taux sériques de cholestérol](#)).

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

## Hématologique

- **Saignement anormal**

Les ISRS et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), y compris PAXIL CR, peuvent accroître le risque de saignement en altérant l'agrégation plaquettaire. L'emploi concomitant d'acide acétylsalicylique (AAS), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine et d'autres anticoagulants pourrait accroître davantage ce risque. Des exposés de cas et des études épidémiologiques (études cas-témoin et études des cohortes) ont révélé une corrélation entre l'emploi de médicaments entravant le recaptage de la sérotonine et l'apparition de saignements gastro-intestinaux ou d'hémorragies gynécologiques. Les saignements liés à l'utilisation d'ISRS et d'IRSN prenaient la forme d'ecchymoses, d'hématomes, d'épistaxis et de pétéchies, mais pouvaient également être aussi graves que des hémorragies menaçant le pronostic vital. Des saignements d'origine gastro-intestinale et gynécologique ont également été signalés suivant le traitement par PAXIL CR. Les ISRS et les IRSN, y compris PAXIL CR, pourraient augmenter le risque d'hémorragie post-partum (voir la section [7.1.1 Femmes enceintes, Complications secondaires à l'exposition à des ISRS à la fin du troisième trimestre](#)).

On doit mettre en garde les patients au sujet du risque de saignement associé à l'emploi concomitant de PAXIL CR et d'AINS, d'AAS ou d'autres médicaments pouvant agir sur la coagulation (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments ayant un effet sur la fonction plaquettaire](#)). La prudence est de mise chez les patients qui ont des antécédents de troubles hémorragiques ou qui présentent des affections les y prédisposant (p. ex., thrombocytopenie ou troubles de la coagulation).

## Hépatique/biliaire/pancréatique

- **Atteinte hépatique**

Selon les études sur les paramètres pharmacocinétiques de PAXIL à libération immédiate, une demi-vie d'élimination prolongée et des concentrations plasmatiques accrues sont à prévoir chez les patients présentant une atteinte hépatique importante sur le plan clinique. L'administration de PAXIL CR chez de tels patients commande donc la prudence et le recours à une faible posologie (voir les sections [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance hépatique](#)).

## Immunitaire

- **Hypersensibilité**

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

## Surveillance et tests de laboratoire

- **Élévation des taux sériques de cholestérol**

Parmi les participants à des études cliniques contrôlées par placebo chez lesquels on avait obtenu des mesures avant et pendant le traitement, on a enregistré par rapport aux valeurs initiales une hausse des taux sériques de cholestérol de 45 mg/dL ou plus chez 6,6 % des patients sous paroxétine comparativement à 2,6 % des patients sous placebo (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Changements dans les tests de laboratoire – Cholestérol](#) et la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#)).

Ces données doivent être prises en compte lorsqu'on traite des patients présentant des facteurs de

risque cardiaque sous-jacents.

## Musculo-squelettique

- **Risque de fractures**

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

## Neurologique

- **Épilepsie**

À l'exemple d'autres antidépresseurs, PAXIL CR doit être employé avec prudence chez les patients épileptiques.

- **Convulsions**

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

- **Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques**

De rares cas de toxicité sérotoninergique, aussi appelée syndrome sérotoninergique, ont été signalés chez des patients traités par PAXIL CR, particulièrement lorsque ce dernier est administré en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

La toxicité sérotoninergique est caractérisée par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système neurovégétatif (p. ex., tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex., anxiété, agitation, hypomanie). En vertu des critères de Hunter, un diagnostic de toxicité sérotoninergique est plausible lorsque l'un des signes et symptômes ci-après est observé chez un patient recevant au moins un agent sérotoninergique :

- Clonus spontané
- Clonus inductible ou oculaire accompagné d'agitation ou de diaphorèse
- Tremblements et hyperréflexie
- Hypertonie et température corporelle supérieure à 38 °C, accompagnées de clonus oculaire ou inductible

De rares cas de syndrome malin des neuroleptiques ont aussi été signalés chez des patients traités par PAXIL CR, particulièrement lorsque ce dernier est administré en association avec des neuroleptiques/antipsychotiques. Les manifestations cliniques du syndrome malin des neuroleptiques recoupent souvent celles de la toxicité sérotoninergique, et comprennent l'hyperthermie, l'hypertonie, une altération de l'état mental et une instabilité du système neurovégétatif. Contrairement à la toxicité sérotoninergique, le syndrome malin des neuroleptiques s'accompagne aussi parfois d'une hypertonie extrapyramidale et d'une hyporéflexie.

L'emploi concomitant de PAXIL CR et d'un IMAO, y compris le linézolide, et le chlorure de méthylthionium (bleu de méthylène), est contre-indiqué (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). PAXIL CR doit être administré avec prudence chez les patients prenant d'autres médicaments sérotoninergiques ou des antipsychotiques/neuroleptiques. Si un traitement concomitant par PAXIL CR et un autre médicament sérotoninergique et/ou un antipsychotique/neuroleptique est nécessaire sur le plan clinique, il est conseillé de surveiller attentivement le patient, surtout au début du traitement et lors de l'augmentation des doses (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). La toxicité sérotoninergique et le syndrome malin des neuroleptiques peuvent entraîner des troubles potentiellement mortels. Si une toxicité sérotoninergique ou un syndrome malin des neuroleptiques est soupçonné, il convient d'envisager l'arrêt du traitement par PAXIL CR.

### Ophtalmologique

- **Glaucome à angle fermé**

À l'instar d'autres antidépresseurs, PAXIL CR peut causer une mydriase qui peut déclencher une crise de glaucome à angle fermé chez un patient dont l'angle cornéen est anatomiquement étroit. On doit user de prudence lorsque PAXIL CR 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. Le professionnel de la santé doit informer les patients de consulter un médecin immédiatement en présence de douleur oculaire, d'altérations de la vue ou encore d'enflure ou de rougeur des yeux ou dans la région oculaire.

### Psychiatrique

- **Association possible avec la survenue de modifications comportementales et émotionnelles, y compris l'automutilation**

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

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

Adultes, enfants et adolescents : données supplémentaires

- Des essais cliniques et des rapports de pharmacovigilance sur les ISRS et d'autres antidépresseurs récents font état, tant chez les enfants et les adolescents que chez les adultes,



d'effets indésirables sévères du type agitation jumelés à des actes d'automutilation ou à des actes visant à blesser autrui. Ces effets indésirables du type agitation comprennent l'akathisie, l'agitation, la désinhibition, la labilité émotionnelle, l'hostilité, l'agression et la dépersonnalisation. Dans certains cas, les effets sont survenus plusieurs semaines suivant le début du traitement.

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

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

- **Risque de suicide**

Le risque de tentative de suicide est inhérent à la dépression et peut persister jusqu'à l'obtention d'une rémission. Les patients atteints de dépression peuvent connaître une aggravation de leurs symptômes dépressifs et/ou l'apparition d'idées et de comportements suicidaires, qu'ils prennent ou non des antidépresseurs. Néanmoins, les patients ayant de fortes tendances suicidaires doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant toute la durée du traitement et la nécessité d'une hospitalisation peut être à envisager. Les professionnels de la santé doivent conseiller aux patients de tout âge, à leurs familles et à leurs aidants d'être à l'affût de l'apparition ou de l'aggravation de toute pensée ou tout sentiment de détresse, surtout au début du traitement ou à l'occasion d'une modification de la dose ou du schéma d'administration. Afin de réduire au minimum le risque de surdosage, il y a lieu de prescrire la plus faible quantité de PAXIL CR nécessaire pour la bonne prise en charge du patient.

La coexistence de la dépression et d'autres troubles psychiatriques a été bien établie. Par conséquent, il convient de prendre les mêmes précautions dans le traitement de la dépression que dans le traitement des patients atteints d'autres troubles psychiatriques (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible avec la survenue de modifications comportementales et émotionnelles, y compris l'automutilation](#)).

- **Activation de la manie ou de l'hypomanie**

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

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

- **Électroconvulsivothérapie (ECT)**

L'administration concomitante de PAXIL CR et de l'ECT n'a pas fait l'objet d'études sur l'efficacité et l'innocuité.

## Rénal

- **Hyponatrémie**

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

- **Atteinte rénale**

PAXIL CR étant métabolisé dans une large mesure par le foie, l'excrétion du médicament sous forme inchangée dans l'urine ne constitue qu'une voie d'élimination mineure. Des études pharmacocinétiques portant sur l'emploi de doses uniques laissent toutefois paraître des taux plasmatiques élevés de paroxétine chez des patients présentant une atteinte rénale significative sur le plan clinique. L'administration de la paroxétine chez de tels patients commande donc la prudence et le recours à une faible posologie (voir les sections [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale](#)).

## Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Certaines études cliniques ont montré que les ISRS (y compris PAXIL) peuvent affecter la qualité du sperme. Cet effet semble réversible à l'arrêt du traitement. Les variations de la qualité du sperme pourraient affecter la fertilité chez certains hommes (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

- **Fonction sexuelle**

Les ISRS peuvent causer des symptômes de dysfonction sexuelle (voir la section [8 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.

### 7.1 Populations particulières

#### 7.1.1 Femmes enceintes

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

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

asymptomatiques et s'avérer spontanément résolutives. On ne dispose pas de données sur la gravité des malformations signalées dans les études.

#### **Pendant le traitement par PAXIL CR – femmes enceintes ou prévoyant le devenir :**

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

Si le professionnel de la santé décide de mettre un terme au traitement par PAXIL CR, il est recommandé de réduire la dose graduellement plutôt que de cesser brusquement la prise du médicament en raison des effets possibles à l'arrêt du traitement (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt du traitement par PAXIL CR](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés à l'arrêt du traitement \[ou lors de la réduction de la dose\]](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)).

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

#### **Complications secondaires à l'exposition à des ISRS à la fin du troisième trimestre :**

Des rapports de pharmacovigilance font état de complications commandant une prolongation de l'hospitalisation, une respiration assistée et le gavage, chez certains nouveau-nés exposés à PAXIL CR, à des ISRS ou à d'autres antidépresseurs récents à la fin du troisième trimestre. De telles complications peuvent survenir immédiatement après l'accouchement. Les données cliniques obtenues font état de détresse respiratoire, de cyanose, d'apnée, de convulsions, d'instabilité de la température, de difficultés à nourrir l'enfant, de vomissements, d'hypoglycémie, d'hypotonie, d'hypertonie, d'hyperréflexie, de tremblements, d'énervement, d'irritabilité et de pleurs constants. Ces caractéristiques correspondent à un effet toxique direct des ISRS et d'autres antidépresseurs récents ou peut-être à un syndrome d'arrêt du médicament. Fait à noter, le tableau clinique s'apparente, dans certains cas, au syndrome sérotoninergique (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrôme malin des neuroleptiques](#)).

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

Des données d'observation ont montré qu'il y avait un risque accru (moins de deux fois) d'hémorragie post-partum après une exposition à des ISRS/IRSN dans le mois précédant l'accouchement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#)).

Le professionnel de la santé qui traite une femme enceinte par PAXIL CR durant le troisième trimestre doit soupeser soigneusement les risques possibles et les bienfaits éventuels du traitement (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Populations particulières](#)).

## **Risque d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPNN) et exposition à des ISRS (y compris la paroxétine)**

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

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

Les concentrations de paroxétine décelées dans le lait maternel des femmes sont similaires à celles notées dans le plasma. Les femmes traitées par la paroxétine ne doivent pas allaiter leur bébé, à moins que le professionnel de la santé juge l'allaitement nécessaire. En pareil cas, le nourrisson doit être surveillé de près.

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 18 ans)** : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible avec la survenue de modifications comportementales et émotionnelles, y compris l'automutilation](#); voir aussi les sections [1.1 Enfants](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Enfants](#)).

Des études cliniques comparatives menées chez des patients atteints de dépression n'ont pas réussi à montrer l'efficacité de PAXIL CR chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans et ne corroborent donc pas son utilisation chez ce groupe de patients. De plus, les études contrôlées portant sur la dépression, le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) et la phobie sociale ont fait état d'une fréquence plus élevée d'effets indésirables liés à des modifications comportementales et émotionnelles, y compris l'automutilation, chez les patients traités par la paroxétine comparativement à ceux traités par le placebo (voir la section [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants](#)).

### **7.1.4 Personnes âgées**

**Personnes âgées (≥ 65 ans)** : L'administration de PAXIL CR à des sujets âgés donne lieu à des concentrations plasmatiques plus élevées et à une demi-vie d'élimination plus longue que chez les adultes plus jeunes (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Le traitement des patients âgés doit être amorcé et maintenu à la plus faible posologie quotidienne de paroxétine qui soit efficace sur le plan clinique (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

À l'échelle mondiale, environ 800 sujets âgés ( $\geq 65$  ans) ont été traités par PAXIL à libération immédiate (de 10 à 40 mg par jour) dans le cadre des essais cliniques qui ont précédé sa commercialisation. Le tableau des effets indésirables signalés chez les sujets âgés a été comparable à celui obtenu chez des sujets plus jeunes.

Une étude comparative expressément centrée sur des patients âgés ( $> 60$  ans) déprimés a montré l'innocuité et l'efficacité de PAXIL CR (12,5 à 50 mg par jour) dans le traitement de la dépression chez ces sujets (voir les sections [14 ÉTUDES CLINIQUES](#) et [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques](#), [Tableau 3](#)). Toutefois, il est impossible d'écarter la possibilité de différences liées à l'âge au chapitre de l'innocuité et de l'efficacité lors de l'utilisation prolongée, surtout chez les personnes âgées présentant des troubles généraux concomitants ou qui reçoivent simultanément d'autres médicaments.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

#### **Effets indésirables fréquemment observés**

- **Trouble dépressif majeur**

Les effets indésirables associés à l'usage de PAXIL CR le plus fréquemment observés dans deux études regroupées (fréquence de 5,0 % ou plus, et fréquence au moins deux fois plus élevée chez les sujets sous PAXIL CR que chez ceux sous placebo, d'après le [Tableau 2](#) ci-dessous) ont été les suivants : éjaculation anormale, vision anormale, constipation, baisse de la libido, diarrhée, étourdissements, troubles gynécologiques, nausées, somnolence, transpiration, traumatisme, tremblements et bâillements.

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

- **Trouble panique (avec ou sans agoraphobie)**

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

- **Phobie sociale (trouble de l'anxiété sociale)**

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

- **Trouble dysphorique prémenstruel**

Les effets indésirables le plus fréquemment observés chez les patientes prenant PAXIL CR, que ce soit en traitement continu ou en traitement durant la phase lutéale, (fréquence de 5,0 % ou plus et fréquence au moins deux fois plus élevée chez les patientes sous PAXIL CR que chez celles sous placebo, d'après le [Tableau 6](#) ci-dessous) ont été les nausées, l'asthénie, la baisse de la libido, la

somnolence, l'insomnie, les troubles gynécologiques, la transpiration, les étourdissements, la diarrhée et la constipation.

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

### Effets indésirables menant à l'arrêt du traitement

Les renseignements qui figurent dans la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) sous la rubrique Effets indésirables menant à l'arrêt du traitement sont fondés sur les données de sept études cliniques de courte durée contrôlées par placebo. Trois de ces études ont été menées chez des sujets souffrant de dépression, trois autres chez des sujets souffrant de trouble panique et une chez des sujets atteints de phobie sociale. Deux des études portant sur la dépression, auxquelles ont participé des sujets âgés de 18 à 65 ans, ont été regroupées. Les données de la troisième étude sur la dépression, centrée sur des sujets âgés (60 à 88 ans), sont présentées séparément, tout comme celles des études sur le trouble panique et celles de l'étude sur la phobie sociale. Des renseignements sur d'autres effets indésirables associés à PAXIL CR et au chlorhydrate de paroxétine sous forme de préparation à libération immédiate sont présentés sous une rubrique distincte (voir la section [8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques](#)).

- **Trouble dépressif majeur**

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

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

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

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

- **Trouble panique (avec ou sans agoraphobie)**

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

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

- **Phobie sociale (trouble de l'anxiété sociale)**

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

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

- **Trouble dysphorique prémenstruel**

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

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

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

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

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

- **Essais cliniques**

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

Les effets indésirables suivants ont été signalés à une fréquence d'au moins 2 % avec PAXIL à libération immédiate et étaient au moins deux fois plus fréquents qu'avec le placebo : rêves anormaux (2,3 % vs 0,5 %), paresthésies (2,0 % vs 0,4 %) et étourdissements (7,1 % vs 1,5 %). Dans la majorité des cas, ces



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

- **Effets observés depuis la mise en marché**

Des manifestations indésirables ont été signalées spontanément lors de l'arrêt du traitement par PAXIL et PAXIL CR (particulièrement dans les cas de cessation brusque du traitement), notamment : étourdissements, perturbations sensorielles (y compris paresthésies, sensations de choc électrique et acouphènes), agitation ou nervosité, anxiété, nausées, tremblements, confusion, diarrhée, vomissements, transpiration, céphalées et troubles du sommeil (rêves anormaux). Généralement, ces symptômes sont d'intensité légère ou modérée, bien qu'ils puissent être sévères chez certains patients. Ils se manifestent habituellement durant les premiers jours suivant l'arrêt du traitement. On a fait état de très rares cas de symptômes semblables chez des patients qui avaient accidentellement oublié de prendre une dose. Dans l'ensemble, ces symptômes sont spontanément résolutifs et disparaissent en l'espace de 2 semaines, parfois plus chez certaines personnes (2 à 3 mois, voire plus). Des symptômes associés à l'arrêt du traitement ont également été signalés avec d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine.

On doit surveiller la survenue des symptômes décrits ci-dessus ou de tout autre symptôme lors de l'arrêt du traitement. Si des symptômes intolérables se manifestent après une baisse de la dose ou l'arrêt du traitement, on doit rajuster le retrait graduel du médicament en fonction de la réponse clinique du patient (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## **8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

- **Fréquence dans les essais cliniques comparatifs**

Le [Tableau 2](#) présente les effets indésirables signalés à une fréquence d'au moins 1 % chez des sujets de 18 à 65 ans traités par PAXIL CR, à des doses allant de 25 à 62,5 mg par jour, dans le cadre de deux essais contrôlés par placebo de courte durée (12 semaines) portant sur la dépression. Le [Tableau 3](#) présente les effets indésirables signalés à une fréquence d'au moins 5 % chez des sujets âgés (60-88 ans) traités par PAXIL CR, à des doses allant de 12,5 à 50 mg par jour, dans le cadre d'un essai de courte durée (12 semaines) contrôlé par placebo et portant sur la dépression. Le [Tableau 4](#) présente les effets indésirables signalés à une fréquence d'au moins 1 % chez des sujets (19-72 ans) traités par PAXIL CR, à des doses allant de 12,5 à 75 mg par jour, dans le cadre d'essais de courte durée (10 semaines) contrôlés par placebo et portant sur le trouble panique. Le [Tableau 5](#) présente les effets indésirables signalés à une fréquence d'au moins 1 % chez des adultes traités par PAXIL CR, à des doses allant de 12,5 à 37,5 mg/jour, qui ont participé à une étude à double insu et contrôlée par placebo de courte durée (12 semaines) sur la phobie sociale. Le [Tableau 6](#) présente les effets indésirables survenus à une fréquence de 1 % ou plus chez

les patientes prenant PAXIL CR qui ont participé à trois essais de 12 semaines contrôlés par placebo sur le TDP dans le cadre desquels les patientes ont reçu des doses de 12,5 mg ou de 25 mg/jour et à un essai de 12 semaines contrôlé par placebo où les patientes ont reçu le médicament pendant 2 semaines avant le début des menstruations (administration durant la phase lutéale) à raison de 12,5 mg/jour ou de 25 mg/jour. Les effets indésirables signalés ont été classés selon une terminologie normalisée fondée sur le dictionnaire COSTART.

Le prescripteur doit être conscient du fait que ces chiffres ne permettent pas de prédire la fréquence des effets indésirables en pratique médicale courante, les caractéristiques des patients et d'autres facteurs étant différents de ceux des essais cliniques. On ne peut non plus comparer les fréquences indiquées avec les chiffres obtenus dans d'autres études cliniques avec des traitements, des modalités d'emploi et des investigateurs différents. Les fréquences indiquées peuvent toutefois fournir certaines indications au prescripteur pour estimer la contribution relative du médicament et des facteurs non médicamenteux à la fréquence des effets indésirables dans la population étudiée.

**Tableau 2 Effets indésirables survenus pendant le traitement chez  $\geq 1$  % des sujets traités par PAXIL CR dans deux études regroupées portant sur la dépression<sup>1,2</sup>**

Système ou appareil / Effet indésirable	Fréquence (%) de l'effet signalé	
	PAXIL CR (n = 212)	Placebo (n = 211)
<b>Organisme (en général)</b>		
Céphalées	27 %	20 %
Asthénie	14 %	9 %
Infection <sup>3</sup>	8 %	5 %
Douleur abdominale	7 %	4 %
Dorsalgie	5 %	3 %
Traumatisme <sup>4</sup>	5 %	1 %
Douleur <sup>5</sup>	3 %	1 %
Réaction allergique <sup>6</sup>	2 %	1 %
<b>Appareil cardiovasculaire</b>		
Tachycardie	1 %	0 %
Vasodilatation <sup>7</sup>	2 %	0 %
<b>Appareil digestif</b>		
Nausées	22 %	10 %
Diarrhée	18 %	7 %
Xérostomie	15 %	8 %
Constipation	10 %	4 %
Flatulence	6 %	4 %

Système ou appareil / Effet indésirable	Fréquence (%) de l'effet signalé	
	PAXIL CR (n = 212)	Placebo (n = 211)
Baisse de l'appétit	4 %	2 %
Vomissements	2 %	1 %
<b>Système nerveux</b>		
Somnolence	22 %	8 %
Insomnie	17 %	9 %
Étourdissements	14 %	4 %
Baisse de la libido	7 %	3 %
Tremblements	7 %	1 %
Hypertonie	3 %	1 %
Paresthésies	3 %	1 %
Agitation	2 %	1 %
Confusion	1 %	0 %
<b>Appareil respiratoire</b>		
Bâillements	5 %	0 %
Rhinite	4 %	1 %
Toux accrue	2 %	1 %
Bronchite	1 %	0 %
<b>Peau et annexes cutanées</b>		
Transpiration	6 %	2 %
Photosensibilité	2 %	0 %
<b>Appareil sensoriel</b>		
Vision anormale <sup>8</sup>	5 %	1 %
Dysgueusie	2 %	0 %
<b>Appareil génito-urinaire</b>		
Éjaculation anormale <sup>9,10</sup>	26 %	1 %
Trouble gynécologique <sup>9,11</sup>	10 %	< 1 %
Impotence <sup>9</sup>	5 %	3 %
Infection urinaire	3 %	1 %

Système ou appareil / Effet indésirable	Fréquence (%) de l'effet signalé	
	PAXIL CR (n = 212)	Placebo (n = 211)
Dérèglement menstruel <sup>9</sup>	2 %	< 1 %
Vaginite <sup>9</sup>	2 %	0 %

1. Les effets indésirables signalés chez les sujets sous PAXIL CR (chlorhydrate de paroxétine) à une fréquence inférieure ou égale à celle relevée chez les sujets sous placebo n'ont pas été inclus. Ces effets sont les suivants : rêves anormaux, anxiété, arthralgie, dépersonnalisation, dysménorrhée, dyspepsie, hyperkinésie, augmentation de l'appétit, myalgie, nervosité, pharyngite, purpura, éruption cutanée, trouble respiratoire, sinusite, pollakiurie et gain de poids.
2. < 1 % signifie plus que zéro et moins que 1 %.
3. Surtout la grippe.
4. Lésions très diverses, sans tendance évidente.
5. Douleur siégeant dans diverses régions, sans tendance évidente.
6. Le plus souvent des symptômes allergiques saisonniers.
7. Généralement des bouffées vasomotrices.
8. Surtout une vision trouble.
9. D'après le nombre d'hommes et de femmes.
10. Surtout l'anorgasmie ou l'éjaculation retardée.
11. Surtout l'anorgasmie ou l'orgasme retardé.

**Tableau 3 Effets indésirables survenus pendant le traitement chez  $\geq 5\%$  des sujets traités par PAXIL CR dans une étude menée chez des sujets âgés souffrant de dépression<sup>1,2</sup>**

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

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

**Tableau 4 Effets indésirables survenus pendant le traitement chez  $\geq 1$  % des sujets traités par PAXIL CR dans trois études regroupées portant sur le trouble panique<sup>1,2</sup>**

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

**Tableau 4 (suite) Effets indésirables survenus pendant le traitement chez  $\geq 1$  % des sujets traités par PAXIL CR dans trois études regroupées portant sur le trouble panique<sup>1,2</sup>**

Système ou appareil / Effet indésirable	Fréquence (%) de l'effet signalé	
	PAXIL CR (n = 444)	Placebo (n = 445)
<b>Appareil génito-urinaire</b>		
Éjaculation anormale <sup>7,8</sup>	27 %	3 %
Impuissance <sup>7</sup>	10 %	1 %
Troubles gynécologiques <sup>9,10</sup>	7 %	1 %
Pollakiurie	2 %	< 1 %
Difficulté à la miction	2 %	< 1 %
Vaginite <sup>9</sup>	1 %	< 1 %

1. Les effets indésirables signalés chez les sujets sous PAXIL CR (chlorhydrate de paroxétine) à une fréquence inférieure ou égale à celle relevée chez les sujets sous placebo n'ont pas été inclus. Ces effets sont les suivants : rêves anormaux, réaction allergique, dorsalgie, bronchite, douleur thoracique, difficultés de concentration, confusion, toux accrue, dépression, étourdissements, dysménorrhée, dyspepsie, fièvre, flatulence, céphalées, augmentation de l'appétit, infection, dérèglement menstruel, migraine, douleur, paresthésies, pharyngite, trouble respiratoire, rhinite, tachycardie, dysgueusie, anomalie de la pensée, infection urinaire et vomissements.
2. < 1 % signifie plus que zéro et moins que 1 %.
3. Lésions physiques diverses.
4. Surtout des bouffées vasomotrices.
5. Surtout la tension ou la raideur musculaires.
6. Surtout la vision trouble.
7. D'après le nombre d'hommes.
8. Surtout l'anorgasmie ou l'éjaculation retardée.
9. D'après le nombre de femmes.
10. Surtout l'anorgasmie ou la difficulté à atteindre l'orgasme.

**Tableau 5 Effets indésirables survenus pendant le traitement chez  $\geq 1$  % des sujets traités par PAXIL CR dans une étude portant sur la phobie sociale<sup>1,2</sup>**

Système ou appareil / Effet indésirable	Fréquence (%) de l'effet signalé	
	PAXIL CR (n = 186)	Placebo (n = 184)
<b>Organisme (en général)</b>		
Céphalée	23 %	17 %
Asthénie	18 %	7 %
Douleur abdominale	5 %	4 %
Dorsalgie	4 %	1 %
Traumatisme <sup>3</sup>	3 %	< 1 %
Réaction allergique <sup>4</sup>	2 %	< 1 %
Douleur thoracique	1 %	< 1 %
<b>Appareil cardiovasculaire</b>		
Hypertension	2 %	0 %
Migraine	2 %	1 %
Tachycardie	2 %	1 %
<b>Appareil digestif</b>		
Nausées	22 %	6 %
Diarrhée	9 %	8 %
Constipation	5 %	2 %
Xérostomie	3 %	2 %
Dyspepsie	2 %	< 1 %
Baisse de l'appétit	1 %	< 1 %
Troubles dentaires	1 %	0 %
<b>Métabolisme et nutrition</b>		
Gain de poids	3 %	1 %
Perte de poids	1 %	0 %
<b>Système nerveux</b>		
Insomnie	9 %	4 %
Somnolence	9 %	4 %
Baisse de la libido	8 %	1 %
Étourdissements	7 %	4 %
Tremblements	4 %	2 %
Anxiété	2 %	1 %
Troubles de la concentration	2 %	0 %
Dépression	2 %	1 %
Myoclonie	1 %	< 1 %
Paresthésie	1 %	< 1 %
<b>Appareil respiratoire</b>		
Bâillements	2 %	0 %



**Tableau 5 (suite) Effets indésirables survenus pendant le traitement chez  $\geq 1$  % des sujets traités par PAXIL CR dans une étude portant sur la phobie sociale<sup>1,2</sup>**

Système ou appareil / Effet indésirable	Fréquence (%) de l'effet signalé	
	PAXIL CR (n = 186)	Placebo (n = 184)
<b>Peau et annexes cutanées</b>		
Transpiration	14 %	3 %
Eczéma	1 %	0 %
<b>Appareil sensoriel</b>		
Vision anormale <sup>5</sup>	2 %	0 %
Trouble de l'accommodation	2 %	0 %
<b>Appareil génito-urinaire</b>		
Éjaculation anormale <sup>6,7</sup>	15 %	1 %
Impuissance <sup>6</sup>	9 %	0 %
Troubles gynécologiques <sup>8,9</sup>	3 %	0 %

1. Les effets indésirables signalés chez les sujets sous PAXIL CR (chlorhydrate de paroxétine) à une fréquence inférieure ou égale à celle relevée chez les sujets sous placebo n'ont pas été inclus. Ces effets sont les suivants : dysménorrhée, flatulence, gastro-entérite, hypertonie, infection, douleur, pharyngite, éruptions cutanées, trouble respiratoire, rhinite et vomissements.
2. < 1 % signifie plus que zéro et moins que 1 %.
3. Lésions physiques diverses.
4. Surtout des symptômes allergiques saisonniers.
5. Surtout la vision trouble.
6. D'après le nombre d'hommes.
7. Surtout l'anorgasmie ou l'éjaculation retardée.
8. D'après le nombre de femmes.
9. Surtout l'anorgasmie ou la difficulté à atteindre l'orgasme.

**Tableau 6 Effets indésirables survenus pendant le traitement chez > 1 % des patientes traitées par PAXIL CR dans un groupe de trois études sur le trouble dysphorique prémenstruel<sup>1,2</sup> ou dans une étude sur le trouble dysphorique prémenstruel (administration durant la phase lutéale)**

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

**Tableau 6 (suite) Effets indésirables survenus pendant le traitement chez > 1 % des patientes traitées par PAXIL CR dans un groupe de trois études sur le trouble dysphorique prémenstruel<sup>1,2</sup> ou dans une étude sur le trouble dysphorique prémenstruel (administration durant la phase lutéale)**

Système ou appareil / Effet indésirable	Effet signalé (%) Administration continue		Effet signalé (%) Administration durant la phase lutéale	
	PAXIL CR (n = 681)	Placebo (n = 349)	PAXIL CR (n = 246)	Placebo (n = 120)
<b>Appareil respiratoire</b>				
Sinusite	-	-	4 %	2 %
Bâillements	2 %	< 1 %	-	-
Bronchite	-	-	2 %	0 %
Toux accrue	1 %	< 1 %	-	-
<b>Peau et annexes cutanées</b>				
Transpiration	7 %	< 1 %	6 %	< 1 %
<b>Appareil sensoriel</b>				
Vision anormale	-	-	1 %	0 %
<b>Appareil génito-urinaire</b>				
Troubles gynécologiques <sup>3</sup>	8 %	1 %	2 %	0 %
Ménorragie	1 %	< 1 %	-	-
Candidose vaginale	1 %	< 1 %	-	-
Troubles menstruels	-	-	1 %	0 %

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

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

**Tableau 7** Fréquence des effets indésirables courants survenus dans les groupes recevant le placebo, PAXIL CR à 12,5 mg et PAXIL CR à 25 mg dans trois études à doses fixes portant sur le traitement continu du TDP (données regroupées)

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

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

#### **Dysfonction sexuelle associée aux ISRS chez les hommes et les femmes**

Il arrive souvent qu'un trouble psychiatrique entraîne des changements sur le plan de la libido, de la satisfaction sexuelle et de la qualité des rapports sexuels, mais ces dysfonctions peuvent aussi résulter d'un traitement pharmacologique. Certaines données semblent indiquer que les ISRS en particulier causeraient des dérèglements sexuels de ce genre. De plus, des rapports font état de cas de dysfonction sexuelle prolongée où les symptômes ont persisté malgré l'arrêt du traitement par les ISRS.

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

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

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

**Tableau 8 Pourcentage de patients ayant signalé des symptômes de dysfonction sexuelle**

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

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

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

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

### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

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

Dans des études cliniques réalisées chez des enfants et des adolescents atteints de dépression, de TOC et de phobie sociale qui comportaient une phase de réduction progressive de la dose (307 patients âgés de 7 à 18 ans ont été traités par la paroxétine et 291 par un placebo), les effets signalés lors de

l'arrêt du traitement qui sont survenus chez au moins 2 % des patients ayant reçu PAXIL à libération immédiate et à une fréquence au moins deux fois plus élevée que celle notée dans le groupe placebo ont été : labilité émotionnelle (y compris idées suicidaires, tentative de suicide, changements d'humeur et pleurs faciles), nervosité, étourdissements, nausées et douleur abdominale (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt du traitement par PAXIL CR).

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

#### Autres effets indésirables observés pendant le développement clinique de la paroxétine

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

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

Dans les énumérations qui suivent, on a eu recours à une terminologie basée sur le dictionnaire COSTART pour classer les effets indésirables signalés. Les fréquences indiquées représentent donc la proportion des 1 627 sujets traités par PAXIL CR qui ont connu un effet du type précisé au moins une fois pendant qu'ils prenaient ce médicament. On y a inclus tous les effets indésirables signalés, sauf ceux qui figurent déjà aux tableaux 2, 3, 4, 5 ou 6 et ceux dont la cause médicamenteuse était peu probable. Si le terme du dictionnaire COSTART désignant un effet indésirable était général au point de ne fournir aucune information utile, il était exclu ou, si possible, remplacé par un terme plus précis. Il importe de souligner que, même si les effets signalés se sont présentés pendant le traitement par la paroxétine, ils n'étaient pas nécessairement causés par ce médicament.

Les effets sont, de plus, classés par appareil ou système et énumérés par ordre décroissant de fréquence selon les définitions suivantes : les effets indésirables fréquents sont survenus à une ou plusieurs reprises chez au moins 1 sujet sur 100 (seuls les effets ne figurant pas déjà dans les résultats compilés des essais avec placebo sont mentionnés); les effets indésirables peu fréquents sont survenus chez 1 sujet sur 100 à 1 000; les effets indésirables rares sont survenus chez moins de 1 sujet sur 1 000.

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

Les effets sont énumérés par système ou appareil. Ceux qui présentent une grande importance clinique sont aussi décrits dans la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives**

##### **Changements dans les tests de laboratoire – Cholestérol**

Des études portant sur la paroxétine ont fait état d'augmentations des taux de cholestérol pertinentes sur les plans clinique et statistique (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#)).

Parmi les participants à des études cliniques contrôlées par placebo chez qui on avait obtenu des mesures avant et pendant le traitement, on a constaté une augmentation moyenne des taux sériques de cholestérol total d'environ 1,5 mg/dL chez les patients traités par la paroxétine (n = 653) comparativement à une diminution moyenne d'environ 5,0 mg/dL chez les patients ayant reçu le



placebo (n = 379). Des hausses par rapport aux valeurs initiales de 45 mg/dL ou plus ont été enregistrées chez 6,6 % des patients sous paroxétine comparativement à 2,6 % des patients sous placebo.

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

D'autres effets indésirables, non mentionnés plus haut, ont été signalés depuis la mise en marché chez des patients prenant du chlorhydrate de paroxétine à libération immédiate, notamment : pancréatite aiguë, manifestations hépatiques telles qu'une élévation des taux d'enzymes hépatiques et l'hépatite, parfois associées à un ictère ou à une insuffisance hépatique (aboutissant au décès dans de très rares cas), syndrome de Guillain-Barré, priapisme, thrombopénie, hypertension accrue, syndrome d'antidiurèse inappropriée, symptômes évoquant une hyperprolactinémie et une galactorrhée, troubles menstruels (y compris ménorragie, métrorragie et aménorrhée), vision trouble, symptômes extrapyramidaux, y compris akathisie (caractérisée par une agitation physique et psychomotrice intrinsèque, comme l'impossibilité de s'asseoir ou de rester debout sans bouger, habituellement associée à une détresse subjective), bradykinésie, phénomène de la roue dentée, dystonie, hypertonie, crise oculogyre associée à l'administration concomitante du pimozide, tremblement et trismus, rêves anormaux (y compris cauchemars), syndrome des jambes sans repos (SJSR), vomissements, manifestations évoquant le syndrome malin des neuroleptiques et syndrome sérotoninergique (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques](#)), hypertension artérielle pulmonaire persistante (voir aussi la section [7.1.1 Femmes enceintes, Risque d'HPPNN et exposition à des ISRS](#)). On a signalé un cas d'élévation des concentrations de phénytoïne après 4 semaines d'administration concomitante de PAXIL à libération immédiate et de phénytoïne.

La fiche d'observations d'un autre patient indiquait une hypotension sévère survenue quand on a ajouté PAXIL à libération immédiate à un traitement prolongé par le métoprolol. Le rapport de causalité entre PAXIL à libération immédiate et l'apparition de ces effets indésirables n'a pas été établi.

On fait état de déclarations spontanées d'effets indésirables par suite de l'arrêt du traitement par PAXIL CR et d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (surtout lorsqu'ils sont arrêtés brusquement) (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Arrêt du traitement par PAXIL CR](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés à l'arrêt du traitement \[ou lors de la réduction de la dose\]](#)).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

**L'emploi de PAXIL CR avec les agents suivants est contre-indiqué :**

- **Inhibiteurs de la monoamine oxydase** : L'utilisation conjointe de PAXIL CR et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) [y compris le linézolide, un antibiotique qui est un IMAO réversible non sélectif, et le chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène)] est contre-indiquée en raison du risque de réactions graves dont les manifestations ressemblent à celles du syndrome sérotoninergique ou du syndrome malin des neuroleptiques.
- **Thioridazine** : Le traitement par la thioridazine seule entraîne une prolongation de l'intervalle QTc, ce qui se traduit par des arythmies ventriculaires graves, comme des arythmies de type torsades de pointes, et la mort subite. Cet effet semble être dépendant de la dose et il a été démontré que la paroxétine augmente les concentrations plasmatiques de la thioridazine.

- **Pimozide** : Il a été démontré que la paroxétine augmente les concentrations plasmatiques du pimozide. L'élévation de la concentration sanguine du pimozide peut causer une prolongation de l'intervalle QT et des arythmies sévères, y compris des torsades de pointes.

Voir les sections **2 CONTRE-INDICATIONS** et **9.4 Interactions médicament-médicament**.

## 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

À l'exemple d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, la paroxétine inhibe l'isoenzyme hépatique spécifique du cytochrome P<sub>450</sub> (2D6) responsable du métabolisme de la débrisoquine et de la spartéine. Environ 5 à 10 % des personnes de race blanche sont de faibles métaboliseurs de la débrisoquine et de la spartéine. À l'état d'équilibre, la C<sub>min(éq)</sub> médiane de PAXIL à libération immédiate (20 mg par jour) était presque trois fois plus élevée chez les faibles métaboliseurs (n = 8) que chez les forts métaboliseurs (n = 9). Quoique la signification clinique de cet effet ne soit pas établie, l'inhibition de l'isoenzyme CYP2D6 pourrait donner lieu à une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments administrés concurremment et métabolisés par cette isoenzyme. On doit envisager de réduire la dose du médicament métabolisé par l'isoenzyme CYP2D6 ou de la paroxétine ou de surveiller les concentrations plasmatiques du médicament, voire les deux, surtout lorsque PAXIL CR est administré conjointement avec des agents ayant un index thérapeutique étroit.

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

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

## 9.3 Interactions médicament-comportement

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

## 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau 9 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Chlorhydrate de paroxétine	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
<p>IMAO, y compris le linézolide et le chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène)</p>	<p>É</p>	<p>Les rapports font état de réactions graves, parfois mortelles, comprenant l'hyperthermie, la rigidité, la myoclonie, l'instabilité autonome accompagnée parfois de fluctuations rapides des signes vitaux et des changements de l'état mental comme une extrême agitation progressant vers le délire et le coma. Certains patients ont présenté des signes évocateurs du syndrome sérotoninergique ou du syndrome malin des neuroleptiques (voir la section <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques</a>).</p>	<p>L'utilisation conjointe d'IMAO et de PAXIL CR est contre-indiquée (voir les sections <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> et <a href="#">9.1 Interactions médicamenteuses graves</a>). PAXIL CR ne doit pas être administré en association avec des IMAO ni dans une période minimale de deux semaines après la fin d'un traitement par un IMAO. Le traitement par PAXIL CR doit être instauré avec précaution et la posologie doit être augmentée graduellement jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale. Les IMAO ne doivent pas être administrés dans les deux semaines suivant l'arrêt du traitement par PAXIL CR.</p>
<p>Thioridazine</p>	<p>T</p>	<p>Hausse potentielle de la concentration plasmatique de la thioridazine en raison d'une interaction pharmacocinétique par le biais du CYP2D6, d'après des études <i>in vivo</i>; par conséquent, augmentation possible du risque de prolongation de l'intervalle QT, qui est associé à des arythmies ventriculaires graves, comme des arythmies de type torsades de pointes, et à la mort subite.</p>	<p>PAXIL CR ne doit pas être administré en association avec la thioridazine ni dans une période minimale de deux semaines après la fin d'un traitement par la paroxétine (voir les sections <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> et <a href="#">9.1 Interactions médicamenteuses graves</a>).</p>

Chlorhydrate de paroxétine	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Pimozide	EC	Augmentation de l'exposition générale au pimozide en raison d'une interaction pharmacocinétique possiblement par le biais du CYP2D6; par conséquent, augmentation possible du risque de prolongation de l'intervalle QT, qui est associé à des arythmies ventriculaires graves, telles que des arythmies de type torsade de pointes, et à la mort subite.	Dans une étude ouverte réalisée chez des volontaires en santé, l'administration concomitante d'une dose unique de 2 mg de pimozide et de PAXIL à l'état d'équilibre (dose ajustée à 60 mg par jour) a été associée à des augmentations moyennes de l'ASC et de la C <sub>max</sub> du pimozide de 151 % et de 62 % respectivement, comparativement à l'emploi du pimozide en monothérapie. L'administration conjointe de PAXIL CR et de pimozide est contre-indiquée, et le traitement par la paroxétine ne doit pas être instauré dans une période minimale de 2 semaines suivant l'arrêt du traitement par le pimozide (voir les sections <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> et <a href="#">9.1 Interactions médicamenteuses graves</a> ).
Médicaments antipsychotiques	É	Augmentation possible du risque de syndrome malin des neuroleptiques (voir la section <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques</a> ).	On doit faire preuve de prudence si l'on prescrit PAXIL CR à des patients prenant déjà des antipsychotiques/neuroleptiques.

Chlorhydrate de paroxétine	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments sérotoninergiques tels que le tryptophane, les triptans, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, le lithium, le fentanyl et ses analogues, le dextrométhorphane, le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine ou le millepertuis	T	Augmentation possible du risque de syndrome sérotoninergique et de syndrome malin des neuroleptiques (voir la section <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques</a> ).	À la lumière du mécanisme d'action de la paroxétine et du risque de syndrome sérotoninergique, la prudence est de mise.
Médicaments ayant un effet sur la fonction plaquettaire (p. ex., AINS, AAS et autres anticoagulants)	Étude épidémiologique	La libération de la sérotonine par les plaquettes joue un rôle important dans l'hémostase. La prise d'AINS, d'AAS ou d'autres anticoagulants peut potentialiser l'interférence avec le recaptage de la sérotonine et l'apparition de saignements touchant les voies gastro-intestinales hautes.  On a fait état d'effets anticoagulants modifiés, y compris une augmentation des saignements, lorsque des ISRS et la warfarine sont administrés concurremment.	Sur la base d'études épidémiologiques (études cas-témoin et études des cohortes).  Il convient de surveiller attentivement les patients qui prennent de la warfarine lorsqu'on amorce ou qu'on arrête le traitement par PAXIL CR (voir la section <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Saignement anormal</a> ).
Lithium	T	Risque potentiellement accru de syndrome sérotoninergique.	Dans une étude clinique, on n'a observé aucune interaction pharmacocinétique entre la paroxétine et le lithium. Cependant, en raison du risque de syndrome sérotoninergique, on recommande la prudence lorsque PAXIL CR est administré en même temps que le lithium.

Chlorhydrate de paroxétine	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Triptans	É	De la faiblesse, de l'hyperréflexie et de l'incoordination ont été observées suivant la prise d'un ISRS et d'un triptan (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).	Sur la base de rares rapports postcommercialisation. Si l'administration concomitante d'un triptan et d'un ISRS (tel que la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine ou la sertraline) est justifiée sur le plan clinique, il est conseillé de surveiller le patient adéquatement.
Tryptophane	T	PAXIL CR administré en association avec du tryptophane peut entraîner des céphalées, des nausées, de la transpiration et des étourdissements, ainsi que le syndrome sérotoninergique (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).	Le tryptophane peut être métabolisé en sérotonine. On ne recommande pas l'administration concomitante de PAXIL CR et du tryptophane.
Tamoxifène	EC	Réduction des concentrations plasmatiques et de l'efficacité éventuelle de l'endoxifène, le métabolite actif du tamoxifène (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque d'efficacité réduite du tamoxifène administré en association avec un ISRS, y compris PAXIL CR).	Le tamoxifène est métabolisé en endoxifène par l'intermédiaire du CYP2D6. L'inhibition du CYP2D6 par la paroxétine entraîne donc des concentrations plasmatiques réduites d'endoxifène.
Médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP2D6	EC	Possibilité de modification de l'exposition générale des médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP2D6 en raison de son inhibition par la paroxétine.	Lors de deux études, l'administration quotidienne de PAXIL (20 mg par jour) à l'état d'équilibre a augmenté les paramètres pharmacocinétiques moyens suivants à la suite de l'administration d'une dose unique (100 mg) de désipramine chez les forts métaboliseurs : C <sub>max</sub> (2 fois), ASC (6 fois) et T <sub>1/2</sub> (de 3 à 5 fois). Le traitement concomitant par PAXIL à l'état d'équilibre n'a pas nui davantage à l'élimination

Chlorhydrate de paroxétine	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			<p>de la désipramine chez les faibles métaboliseurs. On ne dispose pas d'assez d'information pour formuler des recommandations sur la nécessité d'adapter la posologie des antidépresseurs tricycliques ou de PAXIL CR si ces médicaments sont administrés en association. Dans de tels cas, il faudra peut-être surveiller les concentrations plasmatiques des antidépresseurs tricycliques.</p> <p>L'administration concomitante de PAXIL CR et d'autres médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP2D6 n'a pas fait l'objet d'études en bonne et due forme, mais il se pourrait qu'elle nécessite des doses de PAXIL CR ou de l'autre médicament moins élevées que celles prescrites habituellement. Les médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP2D6 comprennent certains antidépresseurs tricycliques (p. ex., la nortriptyline, l'amitriptyline, l'imipramine et la désipramine), des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (p. ex., la fluoxétine), des neuroleptiques phénothiaziniques (p. ex., la perphénazine), la rispéridone, l'atomoxétine, des antiarythmiques de classe Ic (p. ex., la propafénone et le flécaïnide) et le métoprolol.</p>

Chlorhydrate de paroxétine	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4	T	Aucun effet attendu de la paroxétine sur les médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4.	Dans une étude d'interactions <i>in vivo</i> où on a administré de façon concomitante et à l'état d'équilibre PAXIL et de la terfénadine, un substrat de l'isoenzyme CYP3A4, PAXIL n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la terfénadine. En outre, des études <i>in vitro</i> ont montré que le kétoconazole, un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4, exerce un effet inhibiteur au moins 100 fois plus puissant que celui de la paroxétine sur le métabolisme de plusieurs substrats de cette enzyme, y compris la terfénadine, l'astémizole, le cisapride, le triazolam et la cyclosporine. En supposant que le rapport entre la $K_i$ <i>in vitro</i> de la paroxétine et son absence d'effet sur la clairance <i>in vivo</i> de la terfénadine permet de prédire son effet sur d'autres substrats de l'isoenzyme CYP3A4, on ne s'attend pas à ce que l'effet inhibiteur de la paroxétine sur l'activité de l'isoenzyme CYP3A4 soit significatif sur le plan clinique.
Bloqueurs neuromusculaires	É	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.	Sur la base d'études <i>in vitro</i> ainsi que d'un petit nombre de cas cliniques rapportés.
Inhibition ou induction des enzymes microsomaux	T	Modification de l'exposition générale à la paroxétine.	L'induction ou l'inhibition d'enzymes qui métabolisent les médicaments peut modifier le métabolisme et la pharmacocinétique de PAXIL CR.



<b>Chlorhydrate de paroxétine</b>	<b>Source de preuve</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques	T	L'administration de PAXIL CR à un patient qui prend un autre médicament fortement lié aux protéines peut faire augmenter la fraction libre de l'autre médicament, ce qui pourrait causer des manifestations indésirables. De même, des effets indésirables pourraient résulter du déplacement de la paroxétine par d'autres médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques.	La paroxétine est fortement liée aux protéines plasmatiques.
Anticholinergiques	EC	Il a été signalé que PAXIL augmente considérablement la biodisponibilité générale de la procyclidine. Les concentrations plasmatiques de procyclidine (5 mg par jour) à l'état d'équilibre ont augmenté d'environ 40 % avec l'administration concomitante de 30 mg de paroxétine jusqu'à l'état d'équilibre.	Si on observe des effets anticholinergiques, on doit réduire la dose de procyclidine.
Antirétroviraux	EC	L'administration concomitante du fosamprénavir/ritonavir et de la paroxétine a réduit significativement les concentrations plasmatiques de la paroxétine (d'environ 60 % dans une étude).	Tout ajustement posologique doit être guidé par l'effet clinique (tolérabilité et efficacité).

Chlorhydrate de paroxétine	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Phénobarbital	EC	<p>L'administration quotidienne prolongée de 100 mg de phénobarbital 4 f.p.j. pendant 14 jours a diminué l'exposition générale procurée par une seule dose de 30 mg de paroxétine chez certains sujets. L'ASC et la <math>T_{1/2}</math> de PAXIL ont diminué en moyenne de 25 % et de 38 % respectivement, par rapport à PAXIL administré seul. On n'a pas étudié l'effet de PAXIL CR sur la pharmacocinétique du phénobarbital.</p>	<p>Aucune modification de la posologie initiale de PAXIL CR n'est jugée nécessaire lorsque ce médicament est administré en association avec du phénobarbital; il convient de se fonder sur l'effet clinique pour décider si une modification ultérieure s'impose.</p>
Anticonvulsivants	EC	<p>L'administration concomitante de PAXIL (30 mg/jour pendant 10 jours) n'a eu aucun effet significatif sur les concentrations plasmatiques chez des patients souffrant d'épilepsie traités à long terme par la carbamazépine (à raison de 600 à 900 mg/jour; n = 6), par la phénytoïne (à raison de 250 à 400 mg/jour; n = 6) et par le valproate de sodium (à raison de 300 à 2 500 mg/jour; n = 8).</p> <p>Chez des volontaires sains, l'administration simultanée de paroxétine et de phénytoïne s'est traduite par une diminution des concentrations plasmatiques de paroxétine et par une fréquence accrue de manifestations indésirables.</p> <p>L'administration concomitante de PAXIL CR et d'anticonvulsivants peut augmenter la fréquence des effets indésirables.</p>	<p>Aucune adaptation de la posologie initiale de PAXIL CR n'est jugée nécessaire quand le médicament doit être administré avec un inducteur enzymatique connu (p. ex., carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium). Toute adaptation posologique ultérieure sera faite en fonction de l'effet clinique.</p>

<b>Chlorhydrate de paroxétine</b>	<b>Source de preuve</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Médicaments agissant sur le SNC	EC	Selon l'expérience obtenue chez un petit nombre de sujets sains, PAXIL n'accroît ni la sédation ni la somnolence associées à l'halopéridol, à l'amobarbital ou à l'oxazépam, quand il est administré en association.	Les effets de l'administration concomitante de PAXIL CR et de neuroleptiques n'ayant pas été étudiés, l'association de PAXIL CR et de ces médicaments commande la prudence.
Diazépam	EC	Une étude sur des doses multiples portant sur l'interaction entre PAXIL et le diazépam n'a révélé aucune modification de la pharmacocinétique de PAXIL justifiant une modification de la dose de PAXIL CR chez les patients prenant les deux médicaments en même temps. On n'a pas évalué les effets de PAXIL CR sur la pharmacocinétique du diazépam.	
Médicaments cardiovasculaires	EC	Le traitement à l'aide de doses multiples de PAXIL (30 mg par jour) a eu peu ou n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la digoxine (0,25 mg par jour) ou du propranolol (80 mg 2 fois par jour).	
Théophylline	É	On a fait état de cas d'élévation des concentrations de théophylline associée au traitement par PAXIL.	Bien que cette interaction n'ait pas fait l'objet d'étude en bonne et due forme, on recommande de surveiller les taux de théophylline lors de l'administration concurrente de ces deux médicaments.
Cimétidine	EC	L'administration concomitante jusqu'à l'état d'équilibre de cimétidine (300 mg 3 fois par jour), un inhibiteur enzymatique connu, a produit une augmentation d'environ 50 % des concentrations de PAXIL (30 mg par jour) à l'état d'équilibre.	Lorsque PAXIL CR est administré concurremment avec un inhibiteur enzymatique connu, il y a lieu d'envisager l'administration de plus faibles doses.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

### 9.5 Interactions médicament-aliment

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

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

**Millepertuis** : Comme c'est le cas avec d'autres ISRS, des interactions pharmacodynamiques sont possibles entre le millepertuis, une plante médicinale, et la paroxétine et peuvent accroître les effets indésirables.

### 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

La paroxétine est un inhibiteur puissant et sélectif du recaptage de la sérotonine (5-hydroxytryptamine, ou 5-HT) (ISRS). Ses propriétés antidépressives et anxiolytiques dans le traitement de la dépression, du trouble panique et de la phobie sociale découleraient de cette activité du médicament sur les neurones cérébraux.

La paroxétine est un dérivé de la phénylpipéridine, de constitution chimique non apparentée aux antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques. Dans les études sur la liaison aux récepteurs, la paroxétine n'a fait preuve d'aucune affinité significative pour les récepteurs adrénergiques ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ), dopaminergiques, sérotoninergiques (5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>) ou histaminergiques de la membrane cérébrale du rat. Une faible affinité pour les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine a cependant été mise en évidence. Les métabolites prédominants de la paroxétine sont pour ainsi dire inactifs comme inhibiteurs du recaptage de la 5-HT.

### 10.2 Pharmacodynamie

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

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

### 10.3 Pharmacocinétique

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

## Absorption

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

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

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

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

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

## Distribution

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

## Métabolisme

La paroxétine est éliminée de l'organisme par métabolisme biphasique : par effet de premier passage avant de pénétrer dans la circulation générale et après son arrivée dans la circulation générale. Le métabolisme de premier passage est considérable, mais peut être en partie saturable, ce qui explique l'accroissement de la biodisponibilité avec l'administration de doses multiples. La paroxétine est partiellement métabolisée par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P<sub>450</sub>. La non-linéarité de la pharmacocinétique de la paroxétine semble être attribuable à la saturation de cette enzyme aux doses cliniques, à mesure que la dose et la durée du traitement augmentent. Le rôle que joue cette enzyme dans le métabolisme de la paroxétine laisse également croire à la possibilité d'interactions médicamenteuses (voir la section 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). La majeure partie de la dose

administrée semble être oxydée en un catéchol intermédiaire, qui est ensuite transformé en un sulfate et en un glucuroconjugué hautement polaires par réactions de méthylation et de conjugaison. Ces métabolites glucuroconjugué et sulfoconjugué de la paroxétine sont > 10 000 et 3 000 fois moins puissants, respectivement, que la substance mère comme inhibiteurs du recaptage de la 5-HT dans les synaptosomes du cerveau du rat.

### Élimination

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

### Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées** : Chez les sujets âgés, on a observé des concentrations plasmatiques accrues à l'état d'équilibre et une demi-vie d'élimination prolongée par rapport à celles notées chez des adultes plus jeunes qui servaient de témoins ([Tableau](#) ). Le traitement des personnes âgées doit, par conséquent, être amorcé et maintenu à la plus faible posologie quotidienne de paroxétine qui soit efficace sur le plan clinique (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).
- **Insuffisance hépatique** : Selon les résultats d'une étude de pharmacocinétique portant sur l'emploi de doses multiples de paroxétine à libération immédiate et réalisée chez des sujets atteints de dysfonction hépatique sévère, la clairance de la paroxétine serait considérablement ralentie dans de tels cas ([Tableau](#) ). Comme l'élimination de la paroxétine dépend d'un métabolisme hépatique important, son administration commande la prudence chez les patients présentant une atteinte hépatique (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).
- **Insuffisance rénale** : Dans une étude de pharmacocinétique portant sur l'emploi d'une dose unique chez des patients présentant une atteinte rénale légère à sévère, les concentrations plasmatiques de paroxétine ont eu tendance à augmenter en fonction de la détérioration de la fonction rénale ([Tableau 9](#)).

Comme il n'y a pas eu d'étude de pharmacocinétique sur l'emploi de doses multiples chez des sujets accusant une affection rénale, la paroxétine doit être administrée avec prudence dans de tels cas (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

**Tableau 10 Pharmacocinétique de la paroxétine à l'état d'équilibre après l'administration de comprimés à libération immédiate à raison de 20 mg par jour (moyenne et extrêmes)**

	Sujets sains jeunes [n = 22]	Sujets âgés sains [n = 22]	Patients présentant une atteinte hépatique* [n = 10]
<b>C<sub>max(éq)</sub> (ng/mL)</b>	41 (12-90)	87 (18-154)	87 (11-147)
<b>T<sub>max(éq)</sub> (h)</b>	5,0 (3-7)	5,0 (1-10)	6,4 (2-11)
<b>C<sub>min(éq)</sub> (ng/mL)</b>	21 (4-51)	58 (9-127)	66 (7-128)
<b>ASC<sub>(éq)</sub> (ng·h/mL)</b>	660 (179-1436)	1580 (221-3286)	1720 (194-3283)
<b>T<sub>½</sub> (h)</b>	19 (8-43)	31 (13-92)	66 (17-152)

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

**Tableau 91 Pharmacocinétique de la paroxétine après l'administration d'une dose unique à libération immédiate de 30 mg chez des sujets sains et des sujets présentant une atteinte rénale**

	<sup>a</sup> Sujets présentant une atteinte rénale sévère [n = 6]	<sup>b</sup> Sujets présentant une atteinte rénale modérée [n = 6]	<sup>c</sup> Sujets sains jeunes [n = 6]
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	46,2 (35,9-56,7)	36 (3,6-59,4)	19,8 (1,4-54,8)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	6,5 (4,0-11,0)	4,8 (1,5-9,0)	4,3 (1-7)
<b>ASC<sub>∞</sub> (ng·h/mL)</b>	2046 (605-3695)	1053 (48-2087)	574 (21-2196)
<b>T<sub>½</sub> (h)</b>	29,7 (10,9-54,8)	18,3 (11,2-32,0)	17,3 (9,6-25,1)

<sup>a</sup> Clairance de la créatinine = 13-27 mL/min.

<sup>b</sup> Clairance de la créatinine = 32-46 mL/min.

<sup>c</sup> Clairance de la créatinine > 100 mL/min.

Abréviations :

C<sub>max</sub> = concentration plasmatique maximale; T<sub>max</sub> = délai d'atteinte de la C<sub>max</sub>; ASC<sub>∞</sub> = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps, entre 0 et l'infini; T<sub>½</sub> = demi-vie d'élimination terminale.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver à une température de 15 à 25 °C.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Il n'y a aucune instruction particulière de manipulation pour ce produit.



## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

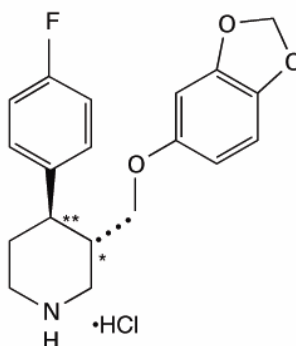
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de paroxétine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{19}H_{20}NO_3F \cdot HCl$   
374,8 (sel hémihydrate)  
329,4 (base libre)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description : solide de couleur blanche à blanc cassé

Point de fusion : de 120 à 138 °C

pKa et pH :

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

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

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

Coefficient de partage huile-eau :

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

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

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

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### Trouble dépressif majeur

L'efficacité des comprimés à libération contrôlée PAXIL CR dans le traitement de la dépression a été établie dans deux études contrôlées par placebo d'une durée de 12 semaines portant sur l'emploi de doses variables et réalisées chez des sujets souffrant de trouble dépressif majeur, tel que défini dans le DSM-IV. Une étude a été menée chez des sujets âgés de 18 à 65 ans, l'autre chez des sujets de 60 à 88 ans. Dans les deux études, PAXIL CR s'est avéré significativement plus efficace que le placebo dans le traitement de la dépression, et ce, d'après les paramètres suivants : score total sur l'échelle de dépression de Hamilton (HDRS), item Humeur dépressive sur l'échelle de Hamilton et gravité de la maladie sur l'échelle CGI (Impression clinique globale).

Une étude a été réalisée chez des patients en consultation externe atteints d'un trouble dépressif majeur récurrent qui avaient répondu aux comprimés de paroxétine à libération immédiate (score total HDRS < 8) pendant une première phase de traitement ouverte d'une durée de 8 semaines et qui ont ensuite été répartis au hasard de façon à poursuivre le traitement par les comprimés de paroxétine à libération immédiate ou le placebo pendant un an. Les résultats ont révélé qu'une proportion significativement plus faible de patients sous PAXIL (15 %) que de patients sous placebo (39 %) ont répondu aux critères de rechute partielle<sup>1</sup>. Les critères d'une rechute complète<sup>2</sup> ont été satisfaits par un pourcentage significativement plus faible de patients sous PAXIL (12 %) que de patients sous placebo (28 %). L'efficacité a été semblable chez les hommes et chez les femmes.

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

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

#### Trouble panique (avec ou sans agoraphobie)

L'efficacité de PAXIL CR dans le traitement du trouble panique a été évaluée dans trois études multicentriques d'une durée de 10 semaines portant sur l'emploi de doses variables (études 1, 2 et 3) et comparant la paroxétine à libération contrôlée (de 12,5 à 75 mg par jour) et un placebo chez des patients adultes en consultation externe souffrant de trouble panique (tel que défini dans le DSM-IV),

avec ou sans agoraphobie. Ces études ont été évaluées sur la base de leurs résultats à l'égard de trois variables : (1) proportions de patients exempts de crises de panique constituées au point d'évaluation; (2) variation du nombre médian de crises de panique constituées au point d'évaluation par rapport au début de l'étude; (3) variation du score médian de l'item gravité de la maladie sur l'échelle Impression clinique globale au point d'évaluation par rapport au début de l'étude.

Dans les études 1 et 2, PAXIL CR s'est avéré constamment supérieur au placebo à l'égard de deux des trois variables. Dans l'étude 3, aucune différence significative entre PAXIL CR et le placebo n'a été démontrée de façon constante à l'égard de l'une ou l'autre des variables.

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

### **Phobie sociale (trouble de l'anxiété sociale)**

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

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

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

### **Trouble dysphorique prémenstruel (TDP)**

L'efficacité de PAXIL CR dans le traitement du trouble dysphorique prémenstruel (TDP) a été évaluée dans le cadre de quatre essais contrôlés par placebo. Les participantes à ces études répondaient aux critères du DSM-IV pour le TDP. Dans trois études, les patientes ( $n = 1\ 030$ ) ont reçu PAXIL CR à raison de 12,5 ou de 25 mg/jour ou un placebo de façon continue tout au long du cycle menstruel pendant 3 mois. Dans la quatrième étude, les patientes ( $n = 366$ ) ont été traitées pendant les deux semaines précédant le début des menstruations (administration durant la phase lutéale, aussi appelée administration intermittente) à l'aide de PAXIL CR à 12,5 ou à 25 mg/jour ou d'un placebo pendant trois mois.

Le principal critère d'efficacité était le score Humeur sur l'échelle visuelle analogue (EVA), qui représente les scores moyens obtenus sur cette échelle pour les 4 principaux symptômes du TDP, à savoir irritabilité, tension, humeur dépressive et labilité affective. PAXIL CR administré à raison de 25 mg/jour de façon continue ou durant la phase lutéale a été significativement plus efficace que le placebo, comme en témoigne la variation par rapport au départ du score Humeur sur l'EVA durant la phase lutéale dans les quatre études. PAXIL CR à 12,5 mg/jour s'est avéré significativement plus efficace que le placebo, comme l'a révélé la variation, par rapport au départ, du score Humeur sur

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

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

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

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Pharmacologie animale

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

Les méthodes de liaison avec un radioligand appliquées au cerveau du rat, *in vitro*, ont indiqué que la paroxétine, à des concentrations inférieures à 1  $\mu$ M, avait peu d'affinité pour les récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  et  $\beta$ , pour les récepteurs dopaminergiques  $D_2$ , pour les récepteurs 5-HT $_1$  analogues et 5-HT $_2$  et pour les récepteurs histaminergiques  $H_1$ . Cette faible interaction avec les récepteurs postsynaptiques *in vitro* est corroborée par les études *in vivo* qui montrent l'absence de propriétés hypotensives et dépressives sur le SNC.

**In vivo** : Chez la souris, la paroxétine ( $DE_{50} = 0,4$  mg/kg par voie orale) a été associée à une potentialisation forte et prolongée de l'hypermotilité provoquée par le précurseur de la 5-HT, le 5-hydroxytryptophane. Dans un modèle de souris soumises à des électrochocs, la paroxétine ( $DE_{50} = 0,4$  mg/kg par voie orale) a également potentialisé les effets anticonvulsivants du 5-hydroxytryptophane. Chez le rat, la paroxétine ( $DE_{50} = 0,8$  mg/kg par voie orale) a inhibé l'hypermotilité provoquée par la p-chloroamphétamine, substance qui produit une déplétion de la 5-HT stockée dans les neurones.

Chez des rats conscients porteurs en permanence d'électrodes corticales implantées, la paroxétine, administrée à raison de 1 mg/kg par voie i.p., n'a provoqué pour ainsi dire aucun changement de l'EEG, selon l'analyse de l'amplitude des potentiels et de la fréquence.

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

monoamine oxydase (MAO), comme la tranylcypromine ou la phénelzine, ou encore le L-tryptophane, précurseur de la 5-HT.

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

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

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

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

### **Toxicologie générale**

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

- **Toxicité aiguë** : Par rapport à la dose clinique, la DL<sub>50</sub> de la paroxétine est très élevée chez le rat et la souris (environ 350 mg/kg).
- **Toxicité à long terme** : Les seuils de toxicité sont, chez le singe rhésus, de 4 à 10 fois et, chez le rat, de 6 à 15 fois supérieurs aux doses de l'intervalle posologique recommandé en clinique. À des doses plus élevées (40 mg/kg pendant 3 mois et 25 mg/kg pendant 12 mois), on a observé une lipidose dans plusieurs tissus du rat (poumons, ganglions lymphatiques mésentériques, épидидymes, tissus rétinien – dans ces derniers par microscopie électronique seulement). Comme la paroxétine est une amine lipophile divisée en parties hydrophobe et hydrophile, il

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

### **Cancérogénicité**

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

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

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

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

On a mené des études sur la reproduction de rats et de lapins à des doses atteignant 42 et 5 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain (60 mg), selon la formule mg/kg. Il s'agit de 8,3 fois (rats) et 1,7 fois (lapins) la dose maximale recommandée chez l'humain selon la formule mg/m<sup>2</sup>. Ces études n'ont révélé aucun effet tératogène ou toxique sélectif sur les embryons.

### **Toxicologie particulière**

- **Immunotoxicité :**

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

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

Le titrage immunoenzymatique (ELISA) ou le dosage radio-immunologique (DRI) n'ont mis en évidence aucune activité d'anticorps anti-paroxétine dans les échantillons de sérum provenant des patients, des rats de l'étude de toxicité, des cobayes ayant reçu des applications épicutanées de paroxétine ou des lapins traités par injections parentérales de paroxétine. On a cependant décelé des anticorps anti-

paroxétine dans le sérum des lapins immunisés à l'aide d'émulsions d'adjuvant de Freund contenant de la paroxétine couplée avec la GGB, ce qui a permis de vérifier l'efficacité du système radio-immunologique employé pour déceler des anticorps dirigés contre la paroxétine.

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

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **PAXIL CR**

#### Comprimés de paroxétine à libération contrôlée

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **PAXIL CR** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **PAXIL CR**.

#### Mises en garde et précautions importantes

##### Apparition ou aggravation de troubles affectifs ou comportementaux :

- Lorsque vous entreprenez un traitement par PAXIL CR ou lorsque votre dose est modifiée, vous pourriez vous sentir plus mal au lieu de vous sentir mieux. Vous pourriez ressentir de nouveaux sentiments ou remarquer une aggravation de certains sentiments comme l'agitation, l'hostilité, l'anxiété et l'impulsivité.
- Durant le traitement par PAXIL CR, il est important que vous discutiez régulièrement avec votre professionnel de la santé afin de lui dire comment vous vous sentez. Il pourra vous surveiller étroitement pour déceler tout signe de nouvelles émotions ou de nouveaux comportements ou d'aggravations de ceux-ci lors de votre traitement par PAXIL CR.
- Vous trouverez peut-être utile de dire à un parent ou à un ami proche que vous souffrez de dépression. Demandez-lui de lire le présent dépliant. Vous pourriez lui demander de vous aviser dans les cas suivants :
  - s'il croit que votre dépression s'aggrave; ou
  - s'il s'inquiète au sujet de modifications dans votre comportement.
- Si vous constatez que votre dépression s'aggrave ou si vous remarquez des modifications dans votre comportement, vous devez en aviser votre professionnel de la santé immédiatement. Ne cessez pas de prendre PAXIL CR, car le médicament met du temps à agir.

##### Automutilation ou suicide :

- Les antidépresseurs, comme PAXIL CR, peuvent augmenter le risque de pensées et de comportements suicidaires.
- Si, à n'importe quel moment, vous avez des idées d'automutilation ou de suicide, communiquez avec votre professionnel de la santé ou présentez-vous à l'hôpital immédiatement. Une surveillance étroite par un professionnel de la santé est nécessaire dans cette situation.

#### Pour quoi utilise-t-on PAXIL CR?

PAXIL CR est utilisé chez les adultes (âgés de 18 ans ou plus) pour soulager les symptômes de :

- **Trouble dépressif majeur** (sentiment de tristesse, modification de l'appétit ou du poids, difficulté à se concentrer ou à dormir, fatigue, maux de tête, courbatures et douleurs inexpliquées);



- **Trouble panique (avec ou sans agoraphobie)** (crises de panique);
- **Phobie sociale (trouble de l'anxiété sociale)** (éviter et/ou peur des situations sociales);
- **Trouble dysphorique prémenstruel (TDP)** (épisodes de dépression majeure, modifications importantes de l'humeur, anxiété, irritabilité, douleur physique et difficulté à accomplir les tâches quotidiennes avant les menstruations).

PAXIL CR ne doit pas être employé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

### **Comment PAXIL CR agit-il?**

PAXIL CR appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS). On croit que PAXIL CR agit en augmentant les concentrations d'une substance chimique dans le cerveau, la sérotonine (5-hydroxytryptamine). Cette hausse contribue à atténuer les symptômes de dépression, de trouble panique, de phobie sociale ou de trouble dysphorique prémenstruel. Il pourrait s'écouler quelques semaines avant que PAXIL CR n'agisse.

### **Quels sont les ingrédients de PAXIL CR?**

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate de paroxétine.

Ingrédients non médicinaux : bédénate de glycéryle, citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique de type C, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, polyéthylène glycol, polysorbate 80, polyvinylpyrrolidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc. De plus, chaque comprimé contient :

- comprimé à 12,5 mg : laque d'aluminium D&C jaune n° 10, laque d'aluminium FD&C jaune n° 6 et oxyde de fer jaune;
- comprimé à 25 mg : laque d'aluminium D&C rouge n° 30 et oxyde de fer rouge.

### **PAXIL CR est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés à libération contrôlée : à 12,5 mg et à 25 mg de paroxétine (sous forme de chlorhydrate de paroxétine).

### **Ne pas utiliser PAXIL CR si :**

- vous êtes allergique au chlorhydrate de paroxétine ou à l'un des ingrédients non médicinaux de PAXIL CR (voir la section « Quels sont les ingrédients de PAXIL CR? »);
- vous prenez, ou avez pris dans les 14 derniers jours, des médicaments appelés « inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) », y compris le linézolide (un antibiotique) ou le bleu de méthylène (un colorant injecté dans une veine dans le cadre d'une intervention chirurgicale, d'une radiographie ou d'un autre examen d'imagerie);
- vous prenez, ou avez pris récemment, de la thioridazine ou du pimozide. Il s'agit de médicaments utilisés dans le traitement de problèmes de santé mentale.

En cas de doute, consultez votre fournisseur de soins de santé ou votre pharmacien afin qu'il vous indique si vous prenez un IMAO ou l'un des médicaments mentionnés, y compris le linézolide (un antibiotique) ou le bleu de méthylène (un colorant) par voie intraveineuse. Ne commencez pas un traitement par un IMAO, la thioridazine ou le pimozide pendant au moins 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par PAXIL CR.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PAXIL CR, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- souffrez d'épilepsie ou avez des antécédents de convulsions;
- avez des antécédents de troubles du foie ou des reins;
- avez des troubles cardiaques;
- avez des antécédents personnels ou familiaux de manie, d'hypomanie ou de trouble bipolaire;
- souffrez de dépression ou d'autres troubles de santé mentale;
- avez un taux de cholestérol élevé;
- avez un faible taux de sodium dans votre sang;
- 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;
- avez un trouble de la coagulation du sang (saignement) ou si on vous a dit que votre nombre de plaquettes est bas;
- êtes enceinte ou planifiez le devenir;
- allaitez ou planifiez le faire;
- avez des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues;
- avez déjà eu une réaction allergique à un médicament, à un aliment, etc.;
- prenez des contraceptifs oraux et qu'on vous a prescrit PAXIL CR pour traiter un trouble dysphorique prémenstruel.
- êtes allergique aux colorants azoïques (laque d'aluminium FD&C jaune n° 6). Le comprimé de 12,5 mg contient un colorant azoïque;
- souffrez d'un problème de l'œil appelé « angle irido-cornéen étroit » (l'iris et la cornée de l'œil sont plus proches qu'à la normale).

#### **Autres mises en garde :**

**Grossesse :** Ne prenez PAXIL CR durant la grossesse que si votre professionnel de la santé et vous-même avez décidé que vous devriez prendre le médicament après avoir discuté des risques qui y sont associés. Si vous prenez PAXIL CR vers la fin de votre grossesse, vous courez un risque plus élevé de saignements vaginaux abondants peu après l'accouchement. Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par PAXIL CR, dites-le à votre professionnel de la santé **immédiatement**.

**Effets sur les nouveau-nés :** Dans certains cas, les bébés dont la mère a pris PAXIL CR durant la grossesse pourraient nécessiter une hospitalisation, une respiration assistée et le gavage. Soyez prête à obtenir de l'aide médicale pour votre nouveau-né si celui-ci :

- a de la difficulté à se nourrir ou à respirer;
- a des raideurs musculaires ou des muscles mous (comme une poupée de chiffon);
- a des convulsions (crises d'épilepsie);
- a des tremblements (est agité);
- pleure constamment.

Si vous prenez PAXIL CR :

- au début de la grossesse, une légère augmentation du risque de malformation congénitale (en

- particulier de malformation cardiaque) chez votre nouveau-né est possible;
- vers la fin de la grossesse, votre nouveau-né pourrait présenter un risque de trouble pulmonaire grave lui causant des problèmes respiratoires appelé « hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né ».

**Fertilité et fonction sexuelle :** La prise de médicaments comme PAXIL CR peut augmenter le risque de problèmes sexuels qui pourraient persister même après l'arrêt du traitement, parfois pendant des mois ou des années. Signalez à votre professionnel de la santé tout symptôme comme une baisse de la libido, de la satisfaction sexuelle ou de la qualité des rapports sexuels. Les médicaments comme PAXIL CR peuvent altérer la qualité du sperme. La fertilité pourrait donc être réduite chez certains hommes pendant le traitement par PAXIL CR.

**Chutes et fractures :** PAXIL CR peut causer des sensations d'étourdissements ou de vertige et nuire à votre équilibre, ce qui augmente le risque de chutes. De plus, PAXIL CR peut accroître le risque de fractures si :

- vous êtes une personne âgée;
- vous souffrez d'ostéoporose;
- vous présentez d'autres facteurs de risque importants de fractures.

Vous devez faire preuve de prudence afin d'éviter les chutes, surtout si vous avez des étourdissements ou si votre pression artérielle est basse.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines :** PAXIL CR pourrait vous rendre somnolent. Évitez de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines avant de savoir quel effet le médicament a sur vous.

**Glaucome à angle fermé :** PAXIL CR peut provoquer une crise aiguë de glaucome. Un examen des yeux effectué avant la prise de PAXIL CR pourrait permettre d'établir si vous êtes exposé à un risque de glaucome à angle fermé. Obtenez de l'aide médicale immédiatement 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.

**Cholestérol et analyses sanguines :** PAXIL CR peut entraîner des résultats anormaux aux analyses sanguines, dont l'augmentation des taux de cholestérol. Votre professionnel de la santé décidera du moment approprié pour réaliser les analyses sanguines et en interprétera les résultats.

**N'arrêtez PAS de prendre PAXIL CR sans d'abord en discuter avec votre professionnel de la santé. Si vous arrêtez brusquement de prendre PAXIL CR, vous pourriez avoir des effets secondaires indésirables comme :**

- une sensation de vertige;
- des nausées et des vomissements;
- de l'agitation ou de la nervosité;
- de l'anxiété;
- de la transpiration;
- des maux de tête;
- des troubles du sommeil;

- des sensations de décharge électrique;
- des acouphènes (bourdonnement, chuintement, sifflement, tintement et autres bruits persistants dans les oreilles).

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

**Ne prenez pas PAXIL CR si vous prenez ou avez pris récemment l'un des médicaments ci-dessous puisque vous pourriez ressentir des effets secondaires graves :**

- des inhibiteurs de la monoamine oxydase comme le linézolide (un antibiotique) ou le bleu de méthylène (un colorant injecté dans une veine);
- de la thioridazine (généralement utilisée pour traiter la schizophrénie ou les psychoses);
- du pimozide (généralement utilisé pour le traitement du syndrome de la Tourette).

Attendez **14 jours** après l'arrêt de votre traitement par un IMAO, la thioridazine ou le pimozide avant de commencer votre traitement par PAXIL CR. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.

**Les produits qui suivent pourraient aussi interagir avec PAXIL CR :**

- les autres antidépresseurs, tels que les ISRS, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et certains antidépresseurs tricycliques;
- les autres médicaments affectant la sérotonine, comme le lithium (utilisé dans le traitement de la dépression bipolaire), le linézolide (un antibiotique), le tramadol (un médicament contre la douleur), le tryptophane (utilisé dans le traitement de l'anxiété ou comme aide-sommeil) et les triptans (employés dans le traitement de la migraine);
- les médicaments utilisés pour prévenir les convulsions ou pour traiter l'épilepsie (appelés anticonvulsivants), comme la carbamazépine, la phénytoïne et le valproate sodique;
- les 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;
- les médicaments utilisés pour traiter le cancer du sein ou les troubles de la fertilité, comme le tamoxifène;
- les médicaments employés pour traiter les patients ayant des battements cardiaques irréguliers (arythmies);
- les médicaments utilisés pour le traitement de la schizophrénie;
- les médicaments utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), comme une association de fosamprénavir et de ritonavir;
- les médicaments employés pour traiter la maladie de Parkinson ou d'autres troubles du mouvement, comme la procyclidine;
- les médicaments destinés au traitement de l'hypertension artérielle et de l'angine, comme le métoprolol;

- les 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);
- les médicaments qui agissent sur le système nerveux central, comme l'halopéridol, l'amobarbital et l'oxazépan;
- les médicaments utilisés pour soulager la toux, comme le dextrométhorphan;
- les médicaments contre les brûlements d'estomac, comme la cimétidine;
- les médicaments employés pour traiter les maladies respiratoires (maladie pulmonaire obstructive chronique [MPOC] et asthme), comme la théophylline;
- tout produit naturel à base d'herbe médicinale (p. ex., le millepertuis);
- l'alcool.

#### **Comment prendre PAXIL CR :**

- Il est très important que vous preniez PAXIL CR exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit.
- Prenez les comprimés le matin, avec ou sans aliments.
- Avalez le ou les comprimés entiers avec de l'eau. Ne les mâchez ou ne les écrasez pas.
- Vous devez continuer de prendre votre médicament même si vous ne vous sentez pas mieux, car il faut parfois quelques semaines avant que PAXIL CR n'agisse.
- Poursuivez votre traitement selon les directives, jusqu'à ce que votre professionnel de la santé vous dise de l'arrêter.
- Consultez votre professionnel de la santé avant d'arrêter de prendre votre médicament par vous-même.

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

#### **Dose habituelle :**

La dose de départ de PAXIL CR varie selon la maladie que vous avez et votre état de santé actuel. Elle est généralement de 12,5 mg ou de 25 mg, 1 fois par jour le matin. Votre professionnel de la santé pourrait graduellement augmenter votre dose pour aider à maîtriser vos symptômes.

#### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de PAXIL CR, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre votre comprimé un matin, prenez-le dès que possible, à moins que l'heure de la prochaine dose soit déjà trop rapprochée. 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.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PAXIL CR?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez PAXIL CR. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires comprennent :

- vision trouble
- constipation
- diarrhée
- étourdissements
- somnolence
- bouche sèche
- agitation
- maux de tête
- perte d'appétit
- nausées/vomissements
- nervosité
- problèmes sexuels (baisse de la libido, de la satisfaction sexuelle et de la qualité des rapports sexuels; aggravation possible de ces problèmes, qui pourraient persister même après l'arrêt du traitement)
- éruption cutanée ou urticaire seulement
- troubles du sommeil (rêves anormaux, y compris des cauchemars)
- transpiration
- tremblements
- faiblesse
- gain de poids

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>PEU COURANT</b>			
Pupilles dilatées		✓	
<b>Saignements gastro-intestinaux</b> (saignements dans l'estomac ou les intestins) : vomissements de sang ou selles noires et poisseuses, ou présence de sang dans les selles			✓
<b>Hallucinations</b> : voir et entendre des choses qui ne sont pas là		✓	
<b>Hypotension</b> (pression artérielle basse) : étourdissements, sensation de vertige ou perte de conscience lors du passage de la		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
position couchée ou assise à la position debout			
<b>Œdème</b> : enflure des mains, des chevilles ou des pieds		✓	
<b>Convulsions</b> (crises d'épilepsie) : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience			✓
<b>Rétention urinaire</b> (incapacité d'uriner ou de vider la vessie, ou perte de la maîtrise de la vessie) : douleur		✓	
<b>RARE</b>			
<b>Thrombopénie</b> (faible nombre de plaquettes) : ecchymoses (« bleus ») ou saignements inhabituels de la peau ou d'autres régions, saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse		✓	
<b>Incontinence urinaire</b> (émission d'urine involontaire)		✓	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Réactions allergiques graves</b> : éruption cutanée s'accompagnant de rougeurs 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			✓
<b>Réactions graves de la peau (syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse nécrosante suraiguë, érythème polymorphe)</b> : toute association d'éruptions cutanées avec démangeaison,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
rougeur, formation de cloques et desquamation (peau qui pèle) touchant : la peau et/ou l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales, le tout accompagné de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou de douleurs articulaires, de gonflement des ganglions, de jaunissement de la peau ou des yeux, d'urine foncée			
<b>INCONNU</b>			
<b>Akathisie</b> (type de trouble du mouvement) : sensation d'agitation et incapacité de rester en position assise ou debout sans bouger		✓	
<b>Glaucome à angle fermé</b> (maladie de l'œil pouvant endommager le nerf optique) : augmentation de la pression dans les yeux, douleur soudaine aux yeux, maux de tête et douleur aux yeux, enflure ou rougeur des yeux ou dans la région de l'œil, vision trouble ou floue, perte de vision soudaine			✓
<b>Changements sur le plan des sentiments ou du comportement</b> : colère, anxiété ou pensées violentes		✓	
<b>Hyponatrémie</b> (faible taux de sodium dans le sang) : fatigue, faiblesse, contractions musculaires, confusion avec muscles douloureux, raides ou non coordonnés		✓	
<b>Élévation du taux de prolactine</b> : Effets chez les femmes : sensation		✓	



Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
désagréable au niveau des seins, fuite de lait par les seins, absence de règles ou autres problèmes du cycle menstruel  Effets chez les hommes : perte de pilosité sur le visage ou sur le corps, enflure des seins, fuite de lait par les seins, difficulté à obtenir ou à maintenir une érection ou autres dysfonctionnements sexuels			
<b>Trouble du foie</b> : les symptômes incluent nausées, vomissements, perte d'appétit avec démangeaisons, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée		✓	
<b>Manie</b> : humeur euphorique ou irritable, réduction du besoin de sommeil, pensées qui défilent, pensées et comportement hyperactifs		✓	
<b>Troubles menstruels</b> : y compris règles abondantes, saignements entre les règles et absence de règles		✓	
<b>Photosensibilité</b> (sensibilité à la lumière du soleil) : démangeaisons et rougeurs cutanées lorsque la peau est exposée au soleil	✓		
<b>Syndrome des jambes sans repos</b> : envie irrépressible de bouger les jambes		✓	
<b>Toxicité sérotoninergique (également appelée syndrome sérotoninergique) et syndrome malin des neuroleptiques</b> : combinaison de la plupart ou de la totalité des symptômes suivants :			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
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.			
Pensées ou actes d'automutilation ou pensées suicidaires			✓
Mouvements incontrôlables du corps ou du visage		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;
- ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

**Entreposage :**

- Conservez à une température de 15 à 25 °C.
- Tenez le contenant bien fermé.
- Si votre professionnel de la santé vous demande d'arrêter de prendre PAXIL CR, veuillez retourner les quantités restantes à votre pharmacien.
- Vous aurez peut-être à consulter de nouveau ce dépliant. Ne le jetez pas avant d'avoir terminé de prendre votre médicament.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir plus sur PAXIL CR :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.gsk.ca](http://www.gsk.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-387-7374.

Le présent dépliant a été rédigé par GlaxoSmithKline Inc.

Dernière révision : 22 septembre 2022

© 2022 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

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