

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **APO-PAROXETINE**

Comprimés de paroxétine

Comprimés à 10 mg, 20 mg et 30 mg de paroxétine (sous forme de chlorhydrate de paroxétine),
pour la voie orale

Norme Apotex

Inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date d'homologation initiale :
Le 23 octobre 2003

Date de révision
Le 9 novembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 263785

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire	10/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie	10/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire	10/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique	10/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrie	10/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes	10/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	10/2022

TABLE DES MATIÈRES

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

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	6
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	7
4.4 Administration	10
4.5 Dose oubliée	10
5 SURDOSAGE.....	10
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT..	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	12
7.1 Populations particulières	20

7.1.1 Femmes enceintes	20
7.1.2 Femmes qui allaitent	22
7.1.3 Enfants.....	22
7.1.4 Personnes âgées	22
8 EFFETS INDÉSIRABLES	22
8.1 Aperçu des effets indésirables	23
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	24
8.2.1 Événements indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants	30
8.3 Effets indésirables moins fréquents observés lors des essais cliniques	31
Troubles du système immunitaire :.....	32
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives.....	34
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	34
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	35
9.1 Interactions médicamenteuses graves	35
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	35
9.3 Interactions médicament-comportement	36
9.4 Interactions médicament-médicament.....	36
9.5 Interactions médicament-aliment	46
9.6 Interactions médicament-herbe médicinale.....	46
9.7 Interactions médicament-épreuve de laboratoire.....	47
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	47
10.1 Mode d'action.....	47
10.2 Pharmacodynamie	47
10.3 Pharmacocinétique.....	47
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	50
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	50
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	51
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	51
14 ESSAIS CLINIQUES	52
14.1 Essais cliniques par indication.....	52
Trouble dépressif majeur	52

Trouble obsessionnel-compulsif	53
Trouble panique (avec ou sans agoraphobie)	53
Phobie sociale	53
Trouble anxieux généralisé (TAG)	54
État de stress post-traumatique (ESPT)	54
14.3 Études de biodisponibilité comparative.....	55
15 MICROBIOLOGIE	56
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	57
17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN	60
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS	61

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-PAROXETINE (chlorhydrate de paroxétine) est indiqué chez les adultes pour le traitement symptomatique des affections suivantes :

- **trouble dépressif majeur (TDM);**
- **trouble obsessionnel-compulsif(TOC);**
- **trouble panique (avec ou sans agoraphobie);**
- **phobie sociale;**
- **trouble anxieux généralisé (TAG);**
- **état de stress post-traumatique (ESPT);**

Prise d'APO-PAROXETINE à long terme

Des études cliniques ont montré que le traitement continu par la paroxétine chez les patients présentant un trouble dépressif modéré ou modérément grave, est efficace pendant au moins six mois (se reporter à [14.1 Méthodologie d'essai par indication, Trouble dépressif majeur](#)).

L'efficacité à long terme de la paroxétine (c.-à-d. > 8 semaines pour l'anxiété généralisée, > 12 semaines pour les autres indications) n'a pas encore été établie dans des études contrôlées sur le TOC, le trouble panique, la phobie sociale, l'anxiété généralisée et l'état de stress post-traumatique. Ainsi, le professionnel de la santé qui décide d'utiliser APO-PAROXETINE pour ces indications sur de longues périodes doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du médicament pour chacun des patients (se reporter à [4.1 Considérations posologiques](#)).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour utilisation chez les enfants (se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, GÉNÉRALITÉS, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation; 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants](#))

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques indiquent qu'il existe des différences relatives au profil pharmacocinétique de la paroxétine entre les patients âgés et les adultes plus jeunes, et que ces différences pourraient modifier les profils d'innocuité ou d'efficacité. On trouvera une brève discussion dans les sections appropriées (se reporter à [7.1.4 Personnes âgées;10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

APO-PAROXETINE (chlorhydrate de paroxétine) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- **Hypersensibilité** : chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, se reporter à [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase** : en association avec un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou dans les 2 semaines suivant l'arrêt ou le début du traitement par un IMAO (se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques; 9.1 Interactions médicamenteuses graves et 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- **Thioridazine** : en association avec la thioridazine ou dans les 2 semaines suivant la fin d'un traitement par la thioridazine (se reporter à [9.1 Interactions médicamenteuses graves;9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- **Pimozide** : en association avec le pimozide ou dans les 2 semaines suivant la fin du traitement par le pimozide (se reporter à [9.1 Interactions médicamenteuses graves; 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Risque accru d'automutilation, de faire du mal à autrui., de pensées et de comportements suicidaires avec la prise d'antidépresseurs. Surveiller de près tous les patients traités par des antidépresseurs pour déceler une aggravation clinique et l'émergence de pensées et de comportements suicidaires ou de type agitation (se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Généralités

- APO-PAROXETINE ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans.
- La paroxétine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si les bienfaits l'emportent sur les risques, en particulier au cours du troisième trimestre, car il y a des répercussions sur la santé néonatale (se reporter à [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).
- En raison du risque de toxicité sérotoninergique qui met la vie en danger :
 - L'utilisation concomitante d'IMAO est contre-indiquée.
 - Il faut des périodes de sevrage si on passe de la paroxétine à des IMAO.

- L'utilisation avec d'autres agents sérotoninergiques n'est pas recommandée ([se reporter à 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques](#)).
- Il est recommandé de réduire progressivement la dose quand on passe d'un antidépresseur à un autre, y compris la paroxétine.
- Posologie :
 - Des doses réduites peuvent être nécessaires chez les personnes âgées et chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale.
 - Toutes les modifications posologiques doivent être graduelles, y compris l'arrêt du traitement.
 - Surveiller la présentation de symptômes d'abandon lors de la diminution ou de l'arrêt du traitement.
- Réévaluer périodiquement la nécessité d'un traitement continu.

Surveiller pour déceler l'agitation et les tendances suicidaires

Une surveillance clinique rigoureuse des idées suicidaires ou d'autres indicateurs de risque de comportement suicidaire est recommandée chez les patients de tout âge, en particulier lors de l'instauration du traitement ou lors de toute modification de la dose ou du schéma posologique. Cela comprend la surveillance des changements émotionnels et comportementaux de type agitation (se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation](#)).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Dépression

- **Posologie habituelle chez l'adulte** : La dose initiale d'APO-PAROXETINE est de 20 mg/jour; dans la plupart des cas, il s'agira également de la posologie optimale. L'effet thérapeutique pourrait n'apparaître qu'après 3 ou 4 semaines de traitement.
- **Fourchette posologique** : Chez les patients qui ne répondent pas adéquatement à une dose de 20 mg/jour, on pourra envisager d'augmenter graduellement la posologie jusqu'à 40 mg/jour. La dose quotidienne maximale recommandée est de 50 mg.

Trouble obsessionnel-compulsif

- **Posologie habituelle chez l'adulte** : On devrait commencer à administrer l'APO-PAROXETINE à raison de 20 mg/jour. La posologie d'APO-PAROXETINE recommandée dans le traitement du TOC est de 40 mg/jour.
- **Fourchette posologique** : En cas de réponse insuffisante à 40 mg/jour, on pourra envisager d'augmenter graduellement la posologie. La dose quotidienne maximale recommandée est de 60 mg.

Trouble panique

- **Posologie habituelle chez l'adulte** : La dose initiale recommandée d'APO-PAROXETINE dans le traitement du trouble panique est de 10 mg/jour. La posologie recommandée d'APO-PAROXETINE contre le trouble panique est de 40 mg par jour.
- **Fourchette posologique** : En cas de réponse insuffisante à 40 mg/jour, on pourra envisager d'augmenter graduellement la posologie. La dose quotidienne maximale recommandée est de 60 mg.

Phobie sociale

- **Posologie habituelle chez l'adulte** : La dose initiale recommandée est de 20 mg/jour. On n'a démontré aucune relation entre la dose et l'effet entre 20 et 60 mg/jour.
- **Fourchette posologique** : En cas de réponse insuffisante à 20 mg/jour, chez certains patients, on pourra augmenter la posologie par paliers de 10 mg, jusqu'à un maximum de 50 mg/jour.

Anxiété généralisée

- **Posologie habituelle chez l'adulte** : La dose initiale recommandée est de 20 mg/jour.
- **Fourchette posologique** : En cas de réponse insuffisante à 20 mg/jour, chez certains patients, on pourra augmenter la posologie par paliers de 10 mg, jusqu'à un maximum de 50 mg/jour.

État de stress post-traumatique

- **Posologie habituelle chez l'adulte** : La dose initiale recommandée est de 20 mg/jour.
- **Fourchette posologique** : En cas de réponse insuffisante à 20 mg/jour, chez certains patients, on pourra augmenter la posologie par paliers de 10 mg, jusqu'à un maximum de 50 mg/jour.

Ajustements de la dose

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

Dose d'entretien

Lors d'un traitement à long terme, quelle qu'en soit l'indication, on doit s'en tenir à la dose efficace la plus faible possible.

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

Une évaluation systématique de l'efficacité du chlorhydrate de paroxétine a démontré que l'efficacité du médicament persistait au moins 6 mois à des doses moyennes d'environ 30 mg (se reporter à [14.1 Essais cliniques par indication, Trouble dépressif majeur](#)).

Arrêt du traitement

Des symptômes associés à l'arrêt de la paroxétine ont été signalés dans les essais cliniques et en pharmacovigilance. Il faut surveiller l'apparition de ces symptômes et d'autres symptômes à l'arrêt du traitement, peu importe l'indication pour laquelle APO-PAROXETINE est prescrit (se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt du traitement par APO-PAROXETINE](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables suivant l'arrêt du traitement \[ou la réduction de la dose\]](#)).

On recommande, dans la mesure du possible, de réduire la posologie graduellement plutôt que brusquement. En cas de symptômes intolérables suivant la diminution de la dose ou l'arrêt du traitement, il faut rajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient (se reporter à [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Populations particulières

Toute indication

- **Enfants (< 18 ans)** : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants. (Se reporter à la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation](#)).
- **Personnes âgées (≥ 65 ans)** : L'administration d'APO-PAROXETINE à des personnes âgées est associée à une augmentation de la concentration plasmatique du médicament et à la prolongation de la demi-vie d'élimination par rapport aux adultes plus jeunes (se reporter à [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). La dose initiale recommandée est de 10 mg/jour chez les patients âgés ou affaiblis. La posologie peut, au besoin, être augmentée jusqu'à un maximum de 40 mg/jour.
- **Insuffisance rénale/hépatique** : Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'APO-PAROXETINE à des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. La dose initiale recommandée est de 10 mg/jour en présence de dysfonctionnement hépatique ou rénal cliniquement significatif. On ne devrait pas dépasser la posologie maximale de 40 mg (se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).
- **Femmes enceintes** : Des études épidémiologiques sur l'issue de la grossesse après prise d'antidépresseurs durant le premier trimestre ont signalé un risque accru de malformations congénitales, notamment de malformations cardiovasculaires (p. ex. : communication interventriculaire ou interauriculaire), sous paroxétine. Si une patiente sous APO-PAROXETINE devient enceinte, on doit l'informer des estimations de risque actuelles pour le fœtus (se reporter à [7.1 Populations particulières](#)) et envisager de passer à d'autres options

thérapeutiques. Chez une patiente donnée, il ne faut poursuivre le traitement par APO-PAROXETINE que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques potentiels. Chez les femmes qui souhaitent devenir enceinte, ou qui en sont au premier trimestre d'une grossesse, la prise de paroxétine ne doit être envisagée qu'après avoir évalué les autres options thérapeutiques (se reporter à [7.1 Populations particulières](#)).

Les rapports de pharmacovigilance indiquent que certains nouveau-nés, exposés vers la fin du troisième trimestre à la paroxétine, à des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou à d'autres antidépresseurs plus récents, ont connu des complications demandant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde (se reporter à [7.1.1 Populations particulières](#)). Le professionnel de la santé qui traite une femme enceinte par APO-PAROXETINE au troisième trimestre doit prendre attentivement en considération les risques et les avantages possibles de ce traitement. Le professionnel de la santé pourrait envisager de réduire graduellement la posologie d'APO-PAROXETINE au cours du troisième trimestre.

4.4 Administration

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

4.5 Dose oubliée

Si on omet de prendre une dose d'APO-PAROXETINE à l'heure habituelle, elle doit être prise dès que possible, à moins qu'on ne soit trop proche de l'heure de la prochaine dose. La dose oubliée doit être omise s'il est presque temps de prendre la prochaine dose prévue. Il faut éviter de prendre deux doses au même moment.

5 SURDOSAGE

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

Symptômes

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

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

Traitement

Le professionnel de la santé doit envisager de communiquer avec un centre antipoison pour obtenir d'autres renseignements sur le traitement de toute surdose.

On ne connaît aucun antidote spécifique. Le traitement devrait comporter les mesures générales employées dans les cas de surdose avec n'importe quel antidépresseur : Établir et maintenir des voies aériennes libres, assurer une oxygénation et une ventilation adéquates.

Il n'est pas recommandé de provoquer des vomissements. En raison du grand volume de distribution de la paroxétine, il est peu probable que la diurèse forcée, la dialyse, l'hémo-perfusion et l'exsanguinotransfusion soient bénéfiques.

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

Lors de la prise en charge du surdosage, considérer la possibilité que plusieurs médicaments différents aient été ingérés.

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

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse présumée, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé 10 mg, 20 mg, 30 mg	Dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium, ainsi que ces colorants (tous sur laque d'aluminium) : jaune D&C no 10 et jaune FD&C no 6 (comprimés à 10 mg seulement), rouge D&C no 30 (comprimés à 20 mg seulement), et bleu FD&C no 2 (comprimés à 30 mg seulement).

APO-PAROXETINE à 10 mg : Chaque comprimé jaune vif, ovale, biconvexe, pelliculé, avec « APO » gravé d'un côté et « 10 » de l'autre, contient du chlorhydrate de paroxétine équivalant à 10 mg de paroxétine. Offert en flacons de PEHD de 30, 100 et 250 comprimés.

APO-PAROXETINE à 20 mg : Chaque comprimé rose, ovale, biconvexe, pelliculé, avec « APO » gravé d'un côté et « 20 » de l'autre, avec une rainure, contient du chlorhydrate de paroxétine équivalant à 20 mg de paroxétine. Offert en flacons de PEHD de 100 et 500 comprimés, et en plaquettes alvéolées de 30 et 60 comprimés.

APO-PAROXETINE à 30 mg : Chaque comprimé bleu, ovale, biconvexe, pelliculé, avec « APO » gravé d'un côté et « 30 » de l'autre contient du chlorhydrate de paroxétine équivalant à 30 mg de paroxétine. Offert en flacons en polyéthylène à haute densité (PEHD) de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

- **Arrêt du traitement par APO-PAROXETINE**

Symptômes liés à l'arrêt du traitement : Il NE faut PAS interrompre brusquement un traitement par APO-PAROXETINE, en raison du risque de symptômes associés à l'arrêt du médicament. Une fois la décision médicale prise de mettre fin au traitement par un ISRS ou un autre antidépresseur plus récent, on recommande de réduire graduellement la dose, et non de cesser brusquement le traitement.

À l'arrêt du traitement, quelle qu'ait été l'indication du traitement par APO-PAROXETINE, il faut surveiller l'apparition de symptômes associés à l'arrêt du traitement (p. ex. : étourdissements, troubles du sommeil (y compris les rêves anormaux), troubles sensoriels (dont paresthésies, sensations de décharge électrique, acouphènes), agitation, anxiété, céphalées, tremblements, confusion, diarrhée, nausées, vomissements et sudation, ou d'autres symptômes à portée clinique potentielle (se reporter à [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables liées à l'arrêt du traitement \[ou à une réduction de posologie\]](#)). On recommande, dans la mesure du possible, de réduire la posologie graduellement plutôt que brusquement. En cas de symptômes intolérables par suite de diminution de la dose ou d'arrêt du traitement, il faut rajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient (se reporter à [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Risque de baisse d'efficacité du tamoxifène lorsqu'administré en association avec un ISRS, dont APO-PAROXETINE**

Le tamoxifène, un agent antitumoral, est un promédicament nécessitant une activation métabolique par le CYP2D6. L'inhibition du CYP2D6 peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'un métabolite primaire actif du tamoxifène (l'endoxifène). La prise prolongée d'inhibiteurs du CYP2D6 (dont certains ISRS) en concomitance avec le tamoxifène peut provoquer une diminution persistante de la concentration d'endoxifène (se reporter à [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tamoxifène](#)). Certaines études ont démontré que l'efficacité du tamoxifène (telle qu'évaluée par le taux de rechute ou de mortalité par cancer du sein) pouvait être abaissée lorsque le médicament est prescrit en association avec la paroxétine, en raison d'inhibition irréversible du CYP2D6 par la paroxétine. Le risque pourrait augmenter avec la durée de l'association médicamenteuse. Lors de prise de tamoxifène dans le traitement du cancer du sein, le prescripteur devrait envisager de prescrire un antidépresseur inhibant le moins possible CYP2D6.

- **Maladies concomitantes**

On dispose de peu d'expérience clinique sur l'administration de la paroxétine à des patients atteints de certaines maladies systémiques concomitantes. La prudence s'impose lors de l'utilisation d'APO-PAROXETINE en présence de maladies ou d'affections pouvant perturber le métabolisme ou la réponse hémodynamique.

- **Cancérogénicité et mutagenèse**

Se reporter à [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#) pour obtenir les données chez l'animal.

Appareil cardiovasculaire

L'APO-PAROXETINE n'a pas été étudiée (ni utilisée à fréquence appréciable) chez des patients ayant récemment subi un infarctus du myocarde ou atteints d'une maladie cardiaque instable. En présence de maladie cardiaque, les précautions d'usage s'imposent.

- **Allongement 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 son arrivée sur le marché, bien que le lien de causalité avec la paroxétine n'ait pas été établi.

APO-PAROXETINE doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT, les patients prenant un antiarythmique ou d'autres médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle QT ou ceux atteints d'une maladie cardiaque préexistante pertinente (se reporter à [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Dépendance/tolérance

On n'a pas étudié systématiquement, ni chez l'animal ni chez l'humain, le potentiel d'abus, de tolérance ou de dépendance physique lié à l'APO-PAROXETINE. Les professionnels de la santé doivent évaluer soigneusement les antécédents de toxicomanie des patients et, le cas échéant, surveiller les signes de mauvaise utilisation ou de surutilisation de l'APO-PAROXETINE.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Bien que, dans les études contrôlées par placebo sur des sujets normaux, la paroxétine n'ait causé ni sédation ni atteinte psychomotrice, les patients doivent être informés qu'il faut éviter la conduite automobile et l'utilisation de machines dangereuses avant qu'ils ne soient raisonnablement certains qu'APO-PAROXÉTINE ne les perturbe pas.

Endocrinologie et métabolisme

- **Augmentation du taux sérique de cholestérol**

Plusieurs études du domaine public ont révélé une augmentation du taux de cholestérol LDL d'environ 10 % chez des volontaires et des patients prenant de la paroxétine pendant 8 à 12 semaines. Cette augmentation disparaissait généralement à la fin du traitement. De plus, lors d'études cliniques contrôlées par placebo, les patients dont les taux de lipides étaient mesurés avant et pendant le traitement présentaient une augmentation moyenne du taux sérique de cholestérol total d'environ 1,5 mg/dl sous paroxétine (n = 653), comparativement à une baisse moyenne d'environ 5,0 mg/dl sous placebo (n = 379). Des augmentations de 45 mg/dl ou plus (par rapport aux valeurs de départ) ont été déclarées chez 6,6 % des patients sous paroxétine comparativement à 2,6 % des patients sous placebo (se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire, Augmentation du taux sérique de cholestérol](#)).

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

Hématologie

- **Saignements anormaux**

Les ISRS et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), dont l'APO-PAROXÉTINE, peuvent augmenter le risque de saignements en perturbant l'agrégation plaquettaire. L'usage concomitant d'acide acétylsalicylique (AAS), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine et d'autres anticoagulants peut accroître le risque. Des études de cas et des études épidémiologiques (études cas-témoins et de cohorte) ont montré un lien entre l'utilisation de médicaments qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et la survenue de saignements gastro-intestinaux ou gynécologiques. Divers événements hémorragiques, depuis les ecchymoses, les hématomes, les épistaxis et les pétéchies jusqu'aux hémorragies potentiellement mortelles, ont été associés au traitement par les ISRS et les IRSN. Des cas de saignement gastro-intestinal et gynécologique ont également été signalés après un traitement par la paroxétine. Les ISRS/IRSN, y compris l'APO-PAROXÉTINE, peuvent augmenter le risque d'hémorragie post-partum ([7.1.1 Femmes enceintes, Complications suivant une exposition aux ISRS en fin de troisième trimestre](#)).

Il faut prévenir les patients du risque de saignement associé à l'utilisation concomitante d'APO-PAROXETINE et d'AINS, d'AAS ou de tout autre médicament touchant la coagulation (se reporter à [9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments agissant sur la fonction plaquettaire](#)). La prudence est de mise chez les patients ayant des antécédents de troubles hémorragiques ou d'affections prédisposantes (p. ex. thrombocytopénie ou troubles de la coagulation).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

- **Insuffisance hépatique**

Les études pharmacocinétiques sur la paroxétine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique à portée clinique portent à croire qu'on peut s'attendre à une prolongation de la demi-vie d'élimination et à une augmentation du taux plasmatique du médicament chez ces patients. Il faut donc user de prudence avec APO-PAROXETINE dans ce contexte et utiliser une posologie réduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique cliniquement significative (se reporter à [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Populations particulières et 10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique](#)).

Système immunitaire

- **Hypersensibilité**

Le revêtement du comprimé à 10 mg contient un colorant azo (laque d'aluminium jaune FD&C n° 6) qui peut causer des réactions allergiques.

Surveillance et essais de laboratoire

- **Augmentation du taux sérique de cholestérol**

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo chez les patients dont les taux de lipides étaient mesurés avant et pendant le traitement, la fréquence d'une augmentation d'au moins 45 mg/dl (par rapport aux valeurs de départ) était de 6,6 % chez les patients sous paroxétine comparativement à 2,6 % chez les patients sous placebo (se reporter à [8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : Données hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives, Perturbation d'épreuves de laboratoire – Cholestérol](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme](#)).

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

Appareil locomoteur

- **Risque de fracture osseuse**

Des études épidémiologiques ont révélé un risque accru de fractures avec certains antidépresseurs, dont les ISRS. Le risque semble plus élevé au début du traitement, mais une

augmentation significative du risque a également été observée à des stades ultérieurs du traitement. Il faut songer au risque de fracture lorsque l'on soigne des patients qui prennent de l'APO-PAROXÉTINE. En cas d'âge avancé ou en présence de facteurs de risque importants de fracture, il faut aviser les patients que certains événements indésirables peuvent accroître le risque de chutes (p. ex. étourdissements, hypotension orthostatique), surtout en début de traitement, mais aussi lors d'arrêt du médicament. Les données préliminaires d'études observationnelles montrent une association entre les ISRS et une faible densité osseuse chez les patients âgés des deux sexes. Jusqu'à plus ample informé, on ne peut exclure un effet sur la densité osseuse du traitement à long terme par les ISRS, dont l'APO-PAROXÉTINE, ce qui pourrait augmenter le risque de fracture, en présence d'ostéoporose ou de tout autre facteur qui augmente le risque de fracture osseuse.

Fonction neurologique

- **Épilepsie :**

Comme tous les antidépresseurs, APO-PAROXÉTINE doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'épilepsie.

- **Crises convulsives**

Dans les essais cliniques, la fréquence globale des convulsions était de 0,15 % chez les patients sous paroxétine. Toutefois, les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs étaient exclus des essais. Il faut user de prudence avec la paroxétine en présence de tels antécédents. Il faut mettre fin au traitement si des convulsions surviennent.

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

À de rares occasions, on a signalé une toxicité sérotoninergique, aussi appelée syndrome sérotoninergique, en association avec la paroxétine, en particulier lors d'une utilisation combinée avec d'autres médicaments sérotoninergiques (se reporter à [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). Selon les critères de Hunter, le diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsqu'on observe l'un des signes suivants après l'administration d'au moins un médicament sérotoninergique :

- clonus spontané;
- clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation ou diaphorèse;
- tremblements et hyperréflexie;
- hypertonie, température corporelle > 38 °C, clonus oculaire ou clonus provoqué.

Dans de rares cas, un syndrome malin des neuroleptiques a également été signalé avec la paroxétine, en particulier lors de l'utilisation concomitante avec des neuroleptiques/antipsychotiques. Les manifestations cliniques du syndrome malin des neuroleptiques se chevauchent souvent avec celles de la toxicité sérotoninergique et peuvent inclure l'hyperthermie, l'hypertonie, des changements de l'état mental et l'instabilité autonome. Contrairement à la toxicité sérotoninergique, les patients atteints d'un syndrome malin des neuroleptiques peuvent présenter une rigidité musculaire « en tuyau de plomb » de même qu'une hyporéflexie.

L'utilisation concomitante de l'APO-PAROXETINE avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, y compris le linézolide et le chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène), est contre-indiquée (se reporter à [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). On doit utiliser l'APO-PAROXETINE avec prudence chez les patients qui prennent d'autres médicaments sérotoninergiques, des antipsychotiques ou des neuroleptiques. Si le traitement concomitant par l'APO-PAROXETINE et d'autres médicaments sérotoninergiques ou antipsychotiques/neuroleptiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer le patient de près, particulièrement au moment de l'amorce du traitement et d'augmentations de la dose (se reporter à [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). La toxicité sérotoninergique et le syndrome malin des neuroleptiques peuvent entraîner des affections potentiellement mortelles. Si on soupçonne la présence d'un syndrome malin des neuroleptiques, il faut songer à arrêter le traitement par APO-PAROXETINE.

Ophthalmologie

- **Glaucome à angle fermé**

Comme d'autres antidépresseurs, APO-PAROXETINE peut causer une mydriase, laquelle peut entraîner une crise aiguë par fermeture de l'angle chez les patients présentant une étroitesse constitutionnelle de l'angle cornéen. On doit faire preuve de prudence lorsque l'APO-PAROXETINE est prescrit à des patients qui présentent 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 conseiller au patient d'obtenir immédiatement de l'aide médicale en cas de douleurs oculaires, de changements visuels, d'enflure ou de rougeurs intraoculaires ou périoculaires.

Psychiatrie

- **Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation**

Enfants : Données d'essais cliniques contrôlés par placebo

- Selon de récentes analyses de bases de données issues d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur l'innocuité des ISRS et d'autres nouveaux antidépresseurs, l'utilisation de ces médicaments chez des patients de moins de 18 ans pourrait être

associée à des changements comportementaux et émotionnels, dont un risque accru d'idées et de comportements suicidaires comparativement au placebo.

- Les faibles effectifs des bases de données, de même que la variabilité des taux obtenus avec le placebo, ne permettent pas de tirer des conclusions fiables sur les profils d'innocuité relatifs de ces médicaments.

Adultes, enfants et adolescents : Données supplémentaires

- Il existe des rapports d'essais cliniques et de pharmacovigilance sur les ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents signalant chez les enfants et les adultes des événements indésirables graves de type agitation couplés à des actes d'automutilation ou à des comportements agressifs à l'égard d'autrui. Les événements indésirables de type agitation comprennent l'akathisie, l'agitation, la désinhibition, la labilité émotionnelle, l'hostilité, l'agressivité et la dépersonnalisation. Dans certains cas, ces événements sont survenus dans les semaines suivant le début du traitement.

Il est conseillé de suivre rigoureusement l'état clinique du patient, peu importe son âge, afin de déceler les idées suicidaires ou tout autre indice d'un risque de comportement suicidaire. Il faut notamment être à l'affût de toute modification comportementale et émotionnelle.

Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur les antidépresseurs et menés chez des adultes âgés de 18 à 24 ans atteints de troubles psychiatriques par la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis, a révélé que l'utilisation d'antidépresseurs est associée à un risque accru de comportement suicidaire comparativement au placebo.

- **Risque de suicide**

Le risque de tentative de suicide est inhérent à la dépression et peut persister jusqu'à la rémission. Les patients atteints de dépression, qu'ils prennent ou non des antidépresseurs, peuvent présenter une aggravation de leurs symptômes dépressifs ou encore voir apparaître des idées ou des comportements suicidaires. Néanmoins, il faut surveiller de près les patients à risque suicidaire élevé tout au long du traitement et envisager une éventuelle hospitalisation. Les professionnels de la santé doivent encourager les patients de tout âge, leur famille et leurs aidants à être à l'affût de toute sensation ou pensée de détresse, nouvelle ou aggravée, qui survient en tout temps, surtout lors de l'instauration du traitement ou de toute modification de dose ou de schéma posologique. Pour diminuer le risque de surdose, il faut prescrire la plus petite quantité d'APO-PAROXETINE correspondant à un traitement adéquat.

En raison de l'association bien établie entre la dépression et d'autres troubles mentaux, les précautions observées en cas de dépression devraient également être observées en présence d'autres problèmes psychiatriques (se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation](#)).

- **Déclenchement d'accès maniaques ou hypomaniaques**

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

Un épisode dépressif majeur peut constituer la première manifestation d'un trouble bipolaire. La prise d'antidépresseurs seuls peut exposer un patient atteint d'un trouble bipolaire à un risque accru d'épisode maniaque. La décision d'entreprendre un traitement symptomatique de la dépression ne doit donc être prise qu'après une évaluation adéquate des patients pour déterminer s'ils risquent de présenter un trouble bipolaire.

- **Thérapie électroconvulsive (TEC)**

L'efficacité et l'innocuité de l'association APO-PAROXETINE et de TEC n'ont pas été étudiées.

Fonction rénale

- **Hyponatrémie**

Plusieurs cas isolés d'hyponatrémie ont été signalés. L'hyponatrémie semblait être réversible une fois le traitement par la paroxétine arrêté. Il s'agissait généralement de patients âgés, mais parfois de patients sous diurétiques ou en hypovolémie pour d'autres raisons.

- **Insuffisance rénale**

Étant donné que la paroxétine subit une importante biotransformation hépatique, peu de médicament est excrété sous forme inchangée dans l'urine. Toutefois, des études pharmacocinétiques sur dose unique en présence d'insuffisance rénale cliniquement importante donnent à penser que le taux sérique de paroxétine est élevé dans ce contexte. Il faut donc user de prudence avec la APO-PAROXETINE et utiliser une posologie restreinte à la partie inférieure de sa fourchette chez les patients atteints d'insuffisance rénale importante sur le plan clinique (se reporter à [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale](#)).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Certaines études cliniques ont démontré que les ISRS (dont la paroxétine) peuvent toucher la qualité des spermatozoïdes. Cet effet semble réversible après l'arrêt du traitement. Des changements dans la qualité des spermatozoïdes peuvent influencer la fertilité chez certains hommes (se reporter à [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie de la reproduction et du développement](#)).

- **Fonction**

Les ISRS peuvent causer des symptômes de dysfonction sexuelle (se reporter à [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Dysfonction sexuelle chez l'homme et la femme avec les ISRS](#)). Les patients doivent être informés que des cas de dysfonction sexuelle de longue durée ont été signalés, cas où les symptômes se sont prolongés malgré l'arrêt du traitement par l'ISRS.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Risque de malformations cardiovasculaires après exposition à des ISRS au premier trimestre

Des études épidémiologiques sur l'issue de la grossesse après prise d'antidépresseurs durant le premier trimestre ont signalé un risque accru de malformations congénitales, notamment de malformations cardiovasculaires (p. ex. : communication interventriculaire ou interauriculaire), sous paroxétine. Les données donnent à penser que le risque de malformation cardiovasculaire chez le nouveau-né est d'environ 1/50 (2 %) lorsque la mère a été exposée à la paroxétine pendant la grossesse alors que, dans la population de nourrissons en général, ce risque est évalué à 1/100 (1 %). De manière générale, la gravité des communications anormales varie des formes asymptomatiques à résolution spontanée aux formes symptomatiques nécessitant une correction chirurgicale. Les données sur la gravité des communications anormales signalées dans les études ne sont pas disponibles.

Pendant le traitement par APO-PAROXETINE : enceinte ou souhaitant le devenir;

Les patientes qui deviennent enceintes sous APO-PAROXETINE, de même que celles qui désirent le devenir, doivent être avisées du risque accru (estimation actuelle) qu'APO-PAROXETINE pose au fœtus, comparativement à d'autres antidépresseurs. L'examen de bases de données supplémentaires et la mise à jour des analyses pourraient modifier l'estimation actuelle du risque. On doit envisager de passer à d'autres options thérapeutiques, dont un autre antidépresseur ou un traitement non pharmacologique tel qu'une thérapie cognitivo-comportementale).

Chez une patiente donnée, il ne faut poursuivre le traitement par APO-PAROXETINE que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques potentiels.

À cause du risque de symptômes liés à l'arrêt du traitement, on recommande, si on décide d'arrêter le traitement par APO-PAROXETINE, de diminuer graduellement la dose plutôt que d'interrompre brusquement le traitement (se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt du traitement par APO-PAROXETINE; 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables suivant l'arrêt du traitement \[ou la réduction de la dose\]](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)).

Instauration d'un traitement par la paroxétine : Chez les patientes qui en sont au premier trimestre d'une grossesse ou qui souhaitent devenir enceinte, on ne doit songer à instaurer un traitement par l'APO-PAROXETINE qu'après avoir évalué d'autres options thérapeutiques.

Complications suivant une exposition aux ISRS en fin de troisième trimestre

Des rapports de pharmacovigilance indiquent que certains nouveau-nés exposés à la paroxétine, à un ISRS ou à d'autres antidépresseurs plus récents à la fin du troisième trimestre avaient développé des complications exigeant une hospitalisation prolongée, un soutien respiratoire et une alimentation par gavage. Ces complications peuvent se produire immédiatement après l'accouchement. Les données cliniques signalées faisaient état d'insuffisance 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, de surréflexivité, de tremblements, d'agitation, d'irritabilité et de pleurs continuels. Ces caractéristiques sont compatibles avec un effet toxique direct des ISRS (ou d'autres antidépresseurs plus récents), ou encore à un syndrome lié à l'arrêt du traitement. Il est à noter que, dans certains cas, l'ensemble des manifestations cliniques s'apparentait au syndrome sérotoninergique (se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques](#)).

Des cas de naissance prématurée ont été signalés après la mise en marché du produit chez des femmes enceintes exposées à la paroxétine ou à d'autres ISRS. On n'a pu établir de relation causale entre la paroxétine et ces événements.

Les données observationnelles ont révélé un risque accru (moins de deux fois plus élevé) d'hémorragie post-partum par suite d'une exposition à un ISRS/IRSN dans le mois précédant la naissance (se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie](#)).

Lorsqu'il traite une femme enceinte par APO-PAROXETINE pendant le troisième trimestre de la grossesse, le professionnel de la santé doit prendre attentivement en considération les risques et les avantages de ce traitement (se reporter à [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)).

Risque d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN) et d'exposition aux ISRS (y compris la paroxétine)

Des études épidémiologiques sur l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN) ont démontré que la prise d'ISRS (dont la paroxétine) pendant la grossesse (particulièrement en fin de grossesse) était associée à un risque accru d'HPPN. L'HPPN, dont la fréquence est de 1 à 2 naissances vivantes sur 1000 dans la population générale, est associée à une morbidité et une mortalité néonatales importantes. Une étude cas-témoin rétrospective menée chez 377 femmes dont le nouveau-né souffrait d'HPPN et 836 femmes dont le nouveau-né était en santé a permis d'établir que le risque d'apparition de l'HPPN était environ 6 fois plus grand chez les nouveau-nés exposés aux ISRS après la 20^e semaine de grossesse que chez ceux qui n'avaient pas été exposés à un antidépresseur pendant la grossesse (risque relatif approché [RRA] : 6,1; IC à 95 % : 2,2; 16,8). Une analyse des données du Registre médical suédois des naissances, portant sur 831 324 nourrissons nés entre 1997 et 2005, a révélé que le risque d'HPPN était environ 2 fois plus élevé lorsque la mère signalait la prise d'ISRS pendant le premier trimestre de la grossesse (risque relatif : 2,4; IC à 95 % : 1,2 à 4,3) et environ 4 fois plus élevé lorsque la mère signalait la

prise d'ISRS au premier trimestre et la prise plus tard pendant la grossesse d'ISRS prescrits avant la grossesse (risque relatif : 3,6; IC à 95 % : 1,2 à 8,3).

7.1.2 Femmes qui allaitent

La concentration de paroxétine dans le lait maternel est semblable à celle qu'on constate dans le plasma de la mère. Les femmes sous paroxétine ne doivent pas allaiter, sauf si le professionnel de la santé traitant juge l'allaitement nécessaire, auquel cas le nourrisson devra être surveillé de près.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour utilisation chez les enfants (se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation](#)). Se reporter à [1.1 Enfants](#) et [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Enfants](#).

Les études cliniques contrôlées sur la dépression n'ayant pas démontré l'efficacité de la paroxétine chez les enfants de moins de 18 ans, elles ne permettent pas de recommander l'utilisation du médicament dans ce contexte. De plus, on a signalé une fréquence accrue d'événements indésirables liés à des changements comportementaux et émotionnels (dont l'automutilation) chez les patients sous paroxétine comparativement à ceux sous placebo, dans des essais cliniques contrôlés sur la dépression, le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) et la phobie sociale (se reporter à [8.2.1 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Enfants](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : L'administration de paroxétine à des personnes âgées est associée à une augmentation de la concentration plasmatique du médicament et à la prolongation de la demi-vie d'élimination comparativement à des adultes plus jeunes (se reporter à [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Chez les personnes âgées, la dose initiale et la posologie d'entretien devraient être maintenues à la plus faible dose quotidienne cliniquement efficace (se reporter à [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

L'évaluation d'environ 800 sujets âgés (≥ 65 ans) traités par paroxétine (de 10 à 40 mg par jour) dans des essais cliniques ayant précédé la mise en marché du médicament n'a révélé aucun profil particulier d'effets indésirables comparativement aux sujets plus jeunes. On ne peut toutefois éliminer la possibilité de différences d'innocuité ou d'efficacité liées à l'âge, en cas d'utilisation prolongée, particulièrement en présence d'autres maladies généralisées ou de la prise d'autres médicaments.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Effets indésirables fréquemment observés

Les effets indésirables le plus fréquemment observés sous paroxétine lors des essais cliniques, et à fréquence moins marquée sous placebo, sont les suivants : nausées, somnolence, sudation, tremblements, asthénie, étourdissements, sécheresse de la bouche, insomnie, constipation, diarrhée, diminution de l'appétit et dysfonctionnement sexuel chez l'homme (se reporter au [Tableau 2](#) et au [Tableau 3](#)).

Événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

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

Effets indésirables par suite de l'arrêt du traitement (ou réduction de posologie) :

- **Essais cliniques**

Les effets indésirables suivants ont été signalés à une fréquence d'au moins 2 % sous paroxétine, soit au moins 2 fois plus souvent que sous placebo : rêves anormaux (2,3 % p/r à 0,5 %), paresthésies (2,0 % p/r à 0,4 %) et étourdissements (7,1 % p/r à 1,5 %).

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

- **Pharmacovigilance**

Des signalements spontanés de réactions indésirables liées à l'arrêt (brusque, surtout) de la paroxétine ont fait état des réactions suivantes : étourdissements, perturbations sensorielles (dont paresthésies, sensations de décharge électrique et acouphènes), agitation / instabilité psychomotrice, anxiété, nausées, tremblements, confusion, diarrhée, vomissements, sudation, céphalées et troubles du sommeil (rêves anormaux). Ces symptômes sont généralement légers ou modérés, mais ils sont parfois graves chez certains patients. Ils surviennent généralement dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement, mais on a signalé de très rares cas de symptômes analogues lors de l'oubli d'une dose. Les symptômes, généralement transitoires, disparaissent

pour la plupart dans les 2 semaines, bien que les symptômes puissent se prolonger chez certains patients (2 à 3 mois et plus). On a également signalé des symptômes liés à l'arrêt du traitement avec d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine.

Lors d'arrêt du traitement, il faut surveiller l'apparition de symptômes, quels qu'ils soient, indépendamment de l'indication du traitement par APO-PAROXÉTINE au départ. En cas de symptômes intolérables après une baisse de la posologie ou l'arrêt du traitement, il faut réajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient (se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Il se peut que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne correspondent pas aux taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques peuvent s'avérer utiles pour la détermination et l'approximation des taux d'effets indésirables du médicament en situation réelle.

Fréquence lors des essais cliniques contrôlés

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

Par conséquent, il est impossible de fournir une estimation significative de la proportion de sujets qui présentent ces effets indésirables sans les regrouper au préalable les types d'expériences néfastes semblables en un nombre réduit de catégories normalisées.

Le [Tableau 2](#) énumère les effets indésirables survenus à une fréquence $\geq 1\%$ dans les essais de courte durée (6 semaines), à diverses posologies (de 20 à 50 mg/jour), contrôlés par placebo et portant sur la dépression. De plus, 460 patients ont pris part à une étude contrôlée par placebo à posologie fixe.

Le [Tableau 3](#) présente les effets indésirables survenus à une fréquence $\geq 2\%$ chez les patients sous paroxétine, dans divers essais contrôlés par placebo : essais de 12 semaines sur le TOC (doses entre 20 et 60 mg par jour); essais de 10 à 12 semaines sur le trouble panique (doses de 10 à 60 mg par jour); essais de 12 semaines sur la phobie sociale (doses de 20 à 50 mg par jour); essais de 8 semaines sur l'anxiété généralisée (doses de 10 à 50 mg/jour); essais de 12 semaines sur l'état de stress post-traumatique (doses de 20 à 50 mg par jour).

En prescrivant ce médicament, le médecin doit savoir que ces chiffres ne peuvent pas être utilisés pour prévoir l'incidence des effets secondaires dans la pratique courante alors que les caractéristiques des patients et d'autres facteurs diffèrent de ceux qui étaient présents lors des essais cliniques. De même, les fréquences mentionnées ne peuvent être comparées aux valeurs obtenues dans d'autres essais cliniques où les traitements, les usages et les investigateurs n'étaient pas les mêmes. Les fréquences indiquées fournissent néanmoins au professionnel de la santé des renseignements de base pour évaluer l'apport relatif des facteurs médicamenteux et non médicamenteux à l'incidence des effets secondaires dans la population étudiée. Les effets indésirables signalés ont été classés selon une terminologie fondée sur le dictionnaire COSTART (essais sur la dépression) et sur l'ADECS, dictionnaire COSTART modifié (essais sur le TOC et le trouble panique).

Tableau 2 Essais cliniques contrôlés par placebo à court terme sur la dépression (posologie variable) – effets indésirables survenus pendant le traitement¹

Système ou appareil de l'organisme	Terme privilégié	Paroxétine (n = 421)	Placebo (n = 421)
Organisme entier	Maux de tête	17,6 %	17,3 %
	Asthénie	15,0 %	5,9 %
	Douleurs abdominales	3,1 %	4,0 %
	Fièvre	1,7 %	1,7 %
	Douleur à la poitrine	1,4 %	2,1 %
	Traumatisme	1,4 %	0,5 %
	Dorsalgie	1,2 %	2,4 %
Appareil cardiovasculaire	Palpitations	2,9 %	1,4 %
	Vasodilatation	2,6 %	0,7 %
	Hypotension orthostatique	1,2 %	0,5 %
Peau et annexes cutanées	Transpiration	11,2 %	2,4 %
	Éruption cutanée	1,7 %	0,7 %
Appareil gastro-intestinal	Nausées	25,7 %	9,3 %
	Sécheresse de la bouche	18,1 %	12,1 %
	Constipation	13,8 %	8,6 %
	Diarrhée	11,6 %	7,6 %
	Diminution de l'appétit	6,4 %	1,9 %
	Flatulences	4,0 %	1,7 %
	Vomissements	2,4 %	1,7 %
	Trouble de l'oropharynx ²	2,1 %	0,0 %
	Dyspepsie	1,9 %	1,0 %
	Augmentation de l'appétit	1,4 %	0,5 %
Appareil locomoteur	Myopathie	2,4 %	1,4 %
	Myalgie	1,7 %	0,7 %
	Myasthénie	1,4 %	0,2 %

Système ou appareil de l'organisme	Terme privilégié	Paroxétine (n = 421)	Placebo (n = 421)
Système nerveux	Somnolence	23,3 %	9,0 %
	étourdissements	13,3 %	5,5 %
	Insomnie	13,3 %	6,2 %
	Tremblements	8,3 %	1,9 %
	Nervosité	5,2 %	2,6 %
	Anxiété	5,0 %	2,9 %
	Paresthésie	3,8 %	1,7 %
	Diminution de la libido	3,3 %	0,0 %
	Agitation	2,1 %	1,9 %
	Sensation d'être drogué	1,7 %	0,7 %
	Myoclonie	1,4 %	0,7 %
	Stimulation du SNC	1,2 %	3,6 %
	Confusion	1,2 %	0,2 %
	Appareil respiratoire	Troubles respiratoires ³	5,9 %
Bâillements		3,8 %	0,0 %
Pharyngite		2,1 %	2,9 %
Organes des sens.	Vision trouble	3,6 %	1,4 %
	Dysgueusie	2,4 %	0,2 %
Appareil génito-urinaire	*Éjaculation anormale ⁺	12,9 %	0,0 %
	* Troubles génitaux masculins ⁴	8,0 %	0,0 %
	Fréquence urinaire	3,1 %	0,7 %
	Mictions difficiles ⁵	2,9 %	0,2 %
	* Impuissance	2,5 %	0,5 %
	* Troubles génitaux féminins ⁶	1,8 %	0,0 %

¹ Comprend les effets indésirables signalés par ≥ 1 % des patients sous paroxétine.

* Pourcentage corrigé en fonction du sexe; placebo : hommes, n = 206, femmes, n = 215; paroxétine : hommes, n = 201 femmes, n = 220

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

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

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

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

⁵ Comprend des difficultés mictionnelles, miction par à-coups ou intermittente.

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

Tableau 3 Essais cliniques contrôlés par placebo sur : trouble obsessionnel-compulsif, trouble panique, phobie sociale, anxiété généralisée et état de stress post-traumatique – effets indésirables survenus pendant le traitement¹

Système ou appareil	Terme privilégié	Trouble obsessionnel-compulsif		Trouble panique		Phobie sociale		Anxiété généralisée		État de stress post-traumatique	
		Paroxétine (n = 542)	Placebo (n = 265)	Paroxétine (n = 469)	Placebo (n = 324)	Paroxétine (n = 425)	Placebo (n = 339)	Paroxétine (n = 735)	Placebo (n = 529)	Paroxétine (n = 676)	Placebo (n = 504)
Organisme entier	Maux de tête	25,3 %	29,1 %	25,4 %	25,3 %	22,4 %	21,8 %	16,9 %	14 %	18,9 %	19,2 %
	Asthénie	21,8 %	13,6 %	13,6 %	4,6 %	22,4 %	13,6 %	14,3 %	6,4 %	11,8 %	4,2 %
	Infection	5,4 %	4,9 %	5,3 %	6,8 %	3,8 %	5,9 %	5,6 %	3,4 %	4,9 %	3,8 %
	Douleurs abdominales	4,8 %	4,9 %	4,3 %	3,1 %	2,1 %	4,7 %	4,5 %	3,6 %	4,3 %	3,2 %
	Douleur à la poitrine	2,8 %	1,9 %	2,3 %	3,1 %	0,7 %	0,3 %	1,0 %	0,6 %	1,2 %	0,8 %
	Dorsalgie	2,4 %	4,9 %	3,2 %	2,2 %	1,6 %	4,1 %	2,3 %	3,6 %	3,4 %	3,4 %
	Frissons	2,0 %	0,8 %	2,3 %	0,6 %	0,2 %	0,3 %	1,0 %	0,0 %	0,1 %	0,4 %
	Traumatisme	3,1 %	3,8 %	3,6 %	3,7 %	2,6 %	0,9 %	2,6 %	3,4 %	5,8 %	5,2 %
Appareil cardiovasculaire	Vasodilatation	3,9 %	1,1 %	2,1 %	2,8 %	1,4 %	0,6 %	2,7 %	0,8 %	2,2 %	1,2 %
	Palpitations	2,0 %	0,4 %	2,3 %	2,5 %	1,2 %	1,8 %	1,1 %	1,1 %	1,0 %	0,8 %
Peau.	Transpiration	8,9 %	3,0 %	14,3 %	5,9 %	9,2 %	2,1 %	6,3 %	1,5 %	4,6 %	1,4 %
	Éruption cutanée	3,1 %	1,9 %	2,3 %	1,5 %	0,7 %	0,3 %	1,5 %	0,9 %	1,5 %	2,0 %
Appareil gastro-intestinal	Nausées	23,2 %	9,8 %	22,8 %	17,3 %	24,7 %	6,5 %	20,1 %	5,3 %	19,2 %	8,3 %
	Sécheresse de la bouche	18,1 %	8,7 %	18,1 %	10,8 %	8,9 %	2,9 %	10,9 %	4,7 %	10,1 %	4,8 %
	Constipation	15,7 %	6,4 %	7,9 %	5,2 %	5,4 %	1,8 %	10,5 %	1,7 %	5,5 %	3,4 %
	Diarrhée	10,3 %	9,8 %	11,7 %	6,5 %	8,5 %	5,9 %	9,1 %	6,6 %	10,5 %	5,4 %
	Diminution de l'appétit	9,0 %	3,4 %	7,0 %	2,8 %	7,8 %	1,5 %	5,2 %	1,1 %	5,9 %	2,6 %
	Dyspepsie	3,9 %	6,8 %	3,8 %	6,8 %	4,0 %	2,4 %	4,5 %	4,9 %	4,6 %	3,4 %
	Flatulences	3,0 %	4,2 %	1,7 %	2,8 %	4,0 %	2,4 %	1,4 %	2,1 %	1,0 %	1,0 %
	Augmentation de l'appétit	4,2 %	3,0 %	2,1 %	0,6 %	1,2 %	1,8 %	0,4 %	1,1 %	1,5 %	1,0 %
Vomissements	2,2 %	3,4 %	1,9 %	1,5 %	2,4 %	0,6 %	2,7 %	2,5 %	3,0 %	2,0 %	
Appareil locomoteur Système nerveux	Myalgie	3,1 %	3,8 %	2,3 %	3,4 %	4,0 %	2,7 %	2,9 %	2,6 %	1,8 %	1,8 %
	Somnolence	24,4 %	7,2 %	18,8 %	10,8 %	21,6 %	5,3 %	15,4 %	4,5 %	16,0 %	4,6 %
	Insomnie	23,8 %	13,2 %	17,9 %	10,2 %	20,9 %	15,9 %	10,7 %	7,9 %	11,8 %	11,3 %
	Étourdissements	12,4 %	6,0 %	14,1 %	9,9 %	11,3 %	7,1 %	6,1 %	4,5 %	6,1 %	4,6 %
	Tremblements	10,5 %	1,1 %	8,5 %	1,2 %	8,7 %	1,2 %	4,6 %	0,8 %	4,3 %	1,4 %
	Nervosité	8,5 %	8,3 %	7,9 %	8,3 %	7,5 %	6,5 %	3,9 %	2,8 %	3,0 %	4,4 %
	Diminution de la libido	7,2 %	3,8 %	8,5 %	1,2 %	11,5 %	0,9 %	9,4 %	1,5 %	5,2 %	1,8 %

Système ou appareil	Terme privilégié	Trouble obsessionnel-compulsif		Trouble panique		Phobie sociale		Anxiété généralisée		État de stress post-traumatique	
		Paroxétine (n = 542)	Placebo (n = 265)	Paroxétine (n = 469)	Placebo (n = 324)	Paroxétine (n = 425)	Placebo (n = 339)	Paroxétine (n = 735)	Placebo (n = 529)	Paroxétine (n = 676)	Placebo (n = 504)
	Anxiété	4,1 %	6,8 %	4,5 %	4,0 %	4,7 %	4,1 %	1,6 %	0,9 %	3,8 %	4,0 %
	Anormal										
	Rêves	3,9 %	1,1 %	2,8 %	3,4 %	1,9 %	1,5 %	0,5 %	1,1 %	2,5 %	1,6 %
	Myoclonie	3,3 %	0,4 %	3,2 %	1,5 %	2,1 %	0,9 %	1,6 %	0,6 %	1,0 %	0,6 %
	Concentration										
	Affaiblie	2,8 %	1,5 %	1,1 %	0,9 %	3,5 %	0,6 %	1,1 %	0,6 %	1,5 %	1,0 %
	Dépersonnalis										
	ation	2,6 %	0,4 %	1,7 %	2,2 %	0,7 %	0,9 %	0,7 %	0,0 %	0,9 %	0,2 %
	Amnésie	2,2 %	1,1 %	0,6 %	0,0 %	0,5 %	0,3 %	0,4 %	0,6 %	1,3 %	1,0 %
	Hyperkinésie	2,2 %	1,5 %	0,9 %	0,9 %	1,2 %	0,0 %	0,8 %	0,0 %	1,3 %	0,2 %
	Agitation	1,7 %	2,3 %	4,7 %	3,7 %	2,6 %	0,9 %	1,8 %	1,1 %	1,9 %	3,2 %
Appareil respiratoire	Pharyngite	3,7 %	4,9 %	3,2 %	3,1 %	3,8 %	2,1 %	2,3 %	2,1 %	2,4 %	2,2 %
Appareil ou système	Rhinite	1,5 %	3,4 %	2,6 %	0,3 %	1,2 %	3,2 %	1,5 %	1,1 %	1,0 %	2,0 %
	Sinusite	1,5 %	4,9 %	5,8 %	4,6 %	2,1 %	2,4 %	3,5 %	3,4 %	3,8 %	4,4 %
	Bâillements	1,7 %	0,4 %	1,9 %	0,0 %	4,9 %	0,3 %	4,2 %	0,2 %	2,1 %	0,2 %
	Aggravation de la toux	1,1 %	1,9 %	2,3 %	1,5 %	0,7 %	0,9 %	0,8 %	0,8 %	1,2 %	0,6 %
	Troubles respiratoires ¹	-	-	-	-	-	-	6,8 %	5,1 %	3,3 %	1,0 %
Organes des sens.	Anomalies de la vision	3,7 %	2,3 %	3,0 %	2,8 %	4,0 %	0,3 %	2,2 %	0,6 %	0,3 %	0,0 %
	Dysgueusie	2,0 %	0,0 %	1,1 %	0,6 %	0,7 %	0,6 %	0,7 %	0,8 %	0,7 %	0,8 %
Appareil génito-urinaire	*Éjaculation anormale ²	23,3 %	1,3 %	20,5 %	0,9 %	27,6 %	1,1 %	24,7 %	2,0 %	12,6 %	1,6 %
	Algoménorrhée ²	1,4 %	1,9 %	2,0 %	2,3 %	4,6 %	4,4 %	1,3 %	1,2 %	1,6 %	1,3 %
	Impuissance ²	8,2 %	1,3 %	5,4 %	0,0 %	5,3 %	1,1 %	4,2 %	3,0 %	9,2 %	0,5 %
	Troubles génitaux féminins ^{2,3}	3,3 %	0,0 %	8,9 %	0,5 %	8,6 %	0,6 %	4,4 %	0,6 %	4,8 %	0,6 %
	Fréquence urinaire	3,3 %	1,1 %	2,1 %	0,3 %	1,6 %	1,8 %	1,0 %	0,6 %	1,0 %	0,2 %
	Mictions difficiles	3,3 %	0,4 %	0,4 %	0,3 %	1,9 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,6 %	0,0 %
	Infection des voies urinaires	1,5 %	1,1 %	2,1 %	1,2 %	0,2 %	1,2 %	1,2 %	1,1 %	0,6 %	0,8 %

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

2. Fréquence corrigée pour tenir compte du sexe.

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

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

Dysfonction sexuelle chez l'homme et la femme avec les ISRS

Bien souvent, les perturbations de la libido, de la performance et de la satisfaction sexuelles résultent d'un trouble psychiatrique, mais elles peuvent également résulter du traitement pharmacologique. En particulier, des données donnent à penser que les ISRS peuvent provoquer de telles expériences sexuelles négatives. De plus, des symptômes de dysfonction sexuelle prolongés ayant persisté malgré l'arrêt des ISRS ont été signalés.

Toutefois, il est difficile d'obtenir des estimations fiables de l'incidence et de la gravité de ces malencontreux épisodes de désir sexuel, de performances et de satisfaction sexuelles en partie en raison de la réticence des patients et des professionnels de la santé à en parler. Par conséquent, l'estimation de la fréquence des réactions indésirables sexuelles fournies dans la monographie du produit est probablement inférieure à la fréquence réelle.

- Incidence des réactions indésirables sexuelles dans les données regroupées

On résume au [Tableau 4](#) ci-dessous la fourchette de fréquence des effets sexuels secondaires signalés chez les deux sexes pendant les essais cliniques contrôlés par placebo sur le trouble dépressif majeur, le TOC, le trouble panique, la phobie sociale, l'anxiété généralisée et l'état de stress post-traumatique, regroupant plus de 3 200 patients.

Tableau 4 Fréquence des effets sexuels indésirables dans des essais cliniques contrôlés

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

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

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

Même s'il est difficile d'évaluer précisément le risque de dysfonction sexuelle associé à l'emploi des ISRS, les professionnels de la santé devraient régulièrement interroger leurs patients sur la manifestation de tels effets indésirables.

8.2.1 Événements indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Lors d'essais cliniques pédiatriques (7 à 18 ans) contrôlés par placebo et portant sur la dépression, le TOC et la phobie sociale (633 patients sous paroxétine; 542 sous placebo), les événements indésirables suivants ont été signalés chez $\geq 2\%$ des patients sous paroxétine, et ≥ 2 fois plus souvent chez les patients pédiatriques traités par placebo : labilité émotionnelle (dont automutilation, idées suicidaires, tentative de suicide, pleurs et fluctuations de l'humeur), hostilité (surtout agression, comportement d'opposition et colère), baisse de l'appétit, tremblements, sudation, hyperkinésie et agitation (se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation](#)).

Lors d'essais cliniques pédiatriques sur la dépression, le TOC et la phobie sociale comportant une phase de baisse progressive de la posologie (307 patients âgés de 7 à 18 ans sous paroxétine; 291 sous placebo), les effets suivants, liés à l'arrêt du traitement, sont survenus chez $\geq 2\%$ des patients sous paroxétine, et ≥ 2 fois plus souvent que chez les patients sous placebo : labilité émotionnelle (dont idées suicidaires, tentative de suicide, changements d'humeur et pleurs

faciles), nervosité, étourdissements, nausées et douleur abdominale (se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt du traitement par APO-PAROXÉTINE](#)).

8.3 Effets indésirables moins fréquents observés lors des essais cliniques

Autres effets indésirables signalés lors des essais cliniques sur la paroxétine

Les listes suivantes utilisent une terminologie basée sur le dictionnaire COSTART (ou sur une modification du COSTART) pour classer les effets indésirables signalés. Chaque fréquence indiquée représente donc la proportion des 4 126, des 542, des 469, des 522, des 735 et des 676 patients sous paroxétine dans les essais cliniques sur la dépression, le TOC, le trouble panique, la phobie sociale, l'anxiété généralisée et l'état de stress post-traumatique, respectivement, ayant présenté une réaction donnée au moins une fois durant le traitement. De plus, les réactions sont classées par appareil ou par système, et par ordre décroissant de fréquence, à partir des définitions suivantes : les réactions indésirables fréquentes sont survenues ≥ 1 fois chez $\geq 1/100$ patients; les réactions indésirables peu fréquentes sont survenues chez $< 1/100$, mais $\geq 1/1\ 000$ patients; les réactions indésirables rares sont survenues chez $< 1/1\ 000$ patients.

Tous les effets indésirables sont inclus, sauf ceux qui figurent déjà au [Tableau 2](#) et au [Tableau 3](#), ceux signalés en termes trop généraux pour être utiles et ceux dont le lien causal avec le médicament était trop peu probable. Il faut souligner que ces réactions, apparues sous paroxétine, pourraient ne pas avoir été causées par le médicament.

Organisme entier

- **Fréquents** : Malaise, douleur.
- **Peu fréquents** : réaction allergique, frissons, œdème facial, infection, candidose, cervicalgie, surdose.
- **Rare** : anomalies aux épreuves de laboratoire, abcès, syndrome adrénérgique, cellulite, frissons et fièvre, kyste, hernie, surdose intentionnelle, rigidité de la nuque, douleur pelvienne, péritonite, douleur rétrosternale, septicémie, ulcère.

Appareil cardiovasculaire

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

Peau et annexes cutanées

- **Fréquents** : Prurit
- **Peu fréquents** : acné, alopecie, peau sèche, ecchymoses, eczéma, furonculose, herpès, urticaire.
- **Rare** : œdème de Quincke, dermite de contact, érythème noueux, dermite exfoliative, zona, éruption maculopapuleuse, photosensibilité, changement de couleur de la peau, ulcère cutané, hypertrophie cutanée, sudation réduite.
- **Très rares** : réactions cutanées graves (notamment érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique).

Système endocrinien

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

Appareil gastro-intestinal

- **Fréquents** : Nausées et vomissements.
- **Peu fréquents** : bruxisme, troubles buccaux, dysphagie, éructation, gastro-entérite, grippe gastro-intestinale, glossite, sialorrhée, anomalies du bilan hépatique, ulcère buccal, vomissements et diarrhée, hémorragie rectale.
- **Rare** : stomatite aphteuse, diarrhée sanglante, boulimie, cardiospasme, colite, duodénite, œsophagite, fécalome, incontinence fécale, gastrite, gingivite, hématomèse, hépatite, iléite, iléus, jaunisse, méléna, ulcère peptique, hypertrophie des glandes salivaires, sialadénite, ulcère gastrique, stomatite, œdème de la langue, caries.

Sang et lymphe

- **Peu fréquents** : anémie, leucopénie, adénopathie, purpura, anomalie du décompte leucocytaire.
- **Rare** : saignement anormal, surtout de la peau et des muqueuses, allongement du temps de saignement, éosinophilie, anémie ferriprive, leucocytose, lymphœdème, lymphocytose, anémie microcytaire, monocytose, anémie normocytaire, thrombocytopénie.

Troubles du système immunitaire :

- **Très rares** : Réactions allergiques graves (y compris réactions anaphylactoïdes et angioedème).

Métabolisme et nutrition

- **Fréquents** : gain de poids, perte de poids, augmentation des taux de cholestérol.

- **Peu fréquents** : œdème, hyperglycémie, œdème périphérique, soif.
- **Rare** : augmentation de la phosphatase alcaline, de la bilirubine, cachexie, déshydratation, goutte, hypocalcémie, hypoglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie (surtout en gériatrie) résultant parfois d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, augmentation de l'azote non protéique, obésité, sérum glutamo-oxalacétique transaminase (SGOT) augmenté, transaminase glutamique pyruvique sérique (TGPS) augmenté.

Appareil locomoteur

- **Peu fréquents** : arthralgie, arthrite, fracture traumatique.
- **Rare** : arthrose, trouble osseux, bursite, trouble du cartilage, myosite, ostéoporose, tétanie.

Système nerveux

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

Appareil respiratoire

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

Organes des sens.

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

Appareil génito-urinaire

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

*Fréquence corrigée en fonction du sexe.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives

Perturbation d'épreuves de laboratoire – Cholestérol

On a signalé une augmentation cliniquement et statistiquement significative du taux de cholestérol lors des études sur la paroxétine (se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme](#)).

De plus, lors d'études cliniques contrôlées par placebo, les patients dont les taux de lipides étaient mesurés avant et pendant le traitement présentaient une augmentation moyenne du taux sérique de cholestérol total d'environ 1,5 mg/dl sous paroxétine (n = 653), comparativement à une baisse moyenne d'environ 5,0 mg/dl sous placebo (n = 379). La fréquence des augmentations d'au moins 45 mg/dl (par rapport aux valeurs de départ) était de 6,6 % sous paroxétine par rapport à 2,6 % sous placebo.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Parmi d'autres effets indésirables, non énumérés plus haut, signalés depuis la mise en marché, notons : pancréatite aiguë, réactions hépatiques, telles que l'augmentation des enzymes hépatiques et l'hépatite, parfois accompagnées d'ictère ou d'insuffisance hépatique (très rarement mortelle), syndrome de Guillain-Barré, priapisme, thrombocytopénie, hypertension accrue, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, symptômes évoquant l'hyperprolactinémie et la galactorrhée, troubles menstruels (notamment ménorragie, métrorragie, et aménorrhée), vision trouble, symptômes extrapyramidaux, dont akathisie (agitation physique et psychomotrice, dont impossibilité de rester immobile [assis ou debout], généralement associée à une détresse subjective), bradykinésie, rigidité pallidale, dystonie, hypertonie, crise oculogyre (associée à la coadministration de pimozide), tremblements et trismus, dysonirie (dont des cauchemars), syndrome des jambes sans repos, réactions évoquant le syndrome malin des neuroleptiques et syndrome sérotoninergique (se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques](#)), hypertension pulmonaire persistante (se reporter aussi à [7.1.1 Femmes enceintes, Risque](#)

[d'HPPN et d'exposition à des ISRS](#)). On a signalé un cas d'augmentation du taux de phénytoïne après 4 semaines de coadministration de paroxétine et de phénytoïne.

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

Des signalements spontanés ont fait état de réactions indésirables liées à l'arrêt de la paroxétine et d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, particulièrement lors d'arrêt brusque (se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt du traitement par APO-PAROXETINE](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables liées à l'arrêt du traitement \[ou à une réduction de posologie\]](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

L'APO-PAROXETINE est contre-indiqué avec :

- **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase** : La coadministration d'APO-PAROXETINE et d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (dont le linézolide, antibiotique et inhibiteur réversible non sélectif de la MAO, et le bleu de méthylène [chlorure de méthylthionium]) est contre-indiquée, en raison du risque de réactions graves évoquant le syndrome sérotoninergique ou le syndrome malin des neuroleptiques.
- **Thioridazine** : L'administration de thioridazine entraîne une prolongation de l'intervalle QTc qui est associée à des arythmies ventriculaires graves, comme des arythmies de type torsade de pointes et des morts subites. Cet effet semble lié à la dose, et il a été démontré que la paroxétine augmentait les taux plasmatiques de la thioridazine.
- **Pimozide** : Il a été démontré que la paroxétine augmente les taux plasmatiques de pimozide. Cette augmentation peut provoquer un allongement de l'intervalle QT et causer des arythmies graves, dont des torsades de pointes.

Se reporter à [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Comme d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, la paroxétine inhibe l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6), responsable de la biotransformation de la débrisoquine et de la spartéine. Environ 5 à 10 % des personnes de race blanche sont des métaboliseurs lents de la débrisoquine et de la spartéine. À l'équilibre, la C_{\min} (éq.) médiane de la paroxétine (20 mg/jour) chez les métaboliseurs lents (n = 8) atteignait environ le triple de la valeur mesurée chez les métaboliseurs rapides (n = 9). La portée clinique du phénomène n'est pas établie, mais l'inhibition de CYP2D6 par la paroxétine pourrait faire augmenter la

concentration plasmatique des médicaments métabolisés par cette isoenzyme qui seraient administrés en concomitance. Il faut envisager de réduire la posologie des médicaments dont la biotransformation dépend de CYP2D6, ou celle de la paroxétine, ou surveiller les concentrations plasmatiques, surtout lorsque la paroxétine est administrée conjointement avec des médicaments à index thérapeutique étroit.

L'administration de paroxétine avec d'autres médicaments a été associée à une augmentation de concentration de procyclidine (anticholinergique), de certains neuroleptiques/antipsychotiques (p. ex. : perphénazine, rispéridone), d'antidépresseurs tricycliques (p. ex. : désipramine), d'atomoxétine, d'antiarythmiques de classe 1c (p. ex. : propafénone) et de théophylline.

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

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études de cas ou des rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

Tableau 5 – Interactions médicament-médicament possibles ou établies

Chlorhydrate de paroxétine	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
IMAO, y compris le linézolide et le chlorure de méthylthionine (bleu de méthylène)	É	On a signalé des réactions indésirables graves, parfois mortelles, notamment : hyperthermie, rigidité, myoclonies, instabilité du système nerveux autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux et altérations de l'état mental comme une agitation extrême progressant vers le delirium et le coma. Certains cas présentaient des caractéristiques du syndrome sérotoninergique ou du syndrome malin des neuroleptiques (se reporter à 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrom e malin des neuroleptiques).	L'utilisation concomitante d'IMAO et d'APO-PAROXETINE est contre-indiquée (se reporter à 2 CONTRE-INDICATIONS, 9.1 Interactions médicamenteuses graves). L'APO-PAROXETINE ne doit donc pas être administré en association avec inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), ni moins de 2 semaines après la fin d'un traitement par des IMAO. On peut commencer avec prudence un traitement par APO-PAROXETINE, avec augmentation graduelle de la posologie jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale. Il faut attendre 2 semaines, après l'arrêt d'APO-PAROXETINE, avant de commencer un traitement par un IMAO.
Thioridazine	T	Augmentation possible des taux plasmatiques de thioridazine en raison d'une interaction pharmacocinétique par l'intermédiaire du CYP2D6 d'après des études <i>in vivo</i> . Donc, augmentation possible du risque d'allongement de l'intervalle QT associé à de graves arythmies	L'APO-PAROXETINE ne doit pas être administré en association avec la thioridazine ni dans les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement par la paroxétine (se reporter à 2 CONTRE-INDICATIONS, 9.1 Interactions médicamenteuses graves).

Chlorhydrate de paroxétine	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		ventriculaires, dont des arythmies de type torsades de pointes, et à des morts subites.	
Pimozide	EC	Augmentation de l'exposition systémique au pimozide en raison d'une interaction pharmacocinétique, probablement par l'entremise du CYP2D6. Donc, augmentation possible du risque d'allongement de l'intervalle QT associé à de graves arythmies ventriculaires, dont des arythmies de type torsades de pointes, et à des morts subites.	Dans une étude ouverte sur des volontaires sains, l'ajout d'une dose unique de 2 mg de pimozide à la paroxétine à l'équilibre (posologie ajustée à 60 mg par jour) était associé à une augmentation moyenne de la SSC du pimozide de 151 % et de sa C _{max} de 62 %, par rapport aux valeurs observées en monothérapie. L'utilisation concomitante d'APO-PAROXETINE et de pimozide est contre-indiquée, et la paroxétine ne doit pas être instaurée avant 2 semaines après l'arrêt du traitement par le pimozide (se reporter à 2 CONTRE-INDICATIONS, 9.1 Interactions médicamenteuses graves).
Antipsychotiques	É	Possibilité de risque accru du syndrome malin des neuroleptiques (se reporter à 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).	On doit utiliser l'APO-PAROXETINE avec prudence chez les patients qui reçoivent déjà des antipsychotiques ou des neuroleptiques.
Médicaments sérotoninergiques comme le tryptophane, les triptans, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, le lithium, le fentanyl et ses	T	Possibilité de risque accru du syndrome sérotoninergique (se reporter à 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité	La prudence est de mise. D'après le mode d'action de la paroxétine et le risque de syndrome sérotoninergique.

Chlorhydrate de paroxétine	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
analogues, le dextrométhorphan, le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, le méthadone et pentazocine ou le millepertuis		sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).	
Médicaments agissant sur la fonction plaquettaire (p. ex., AINS, AAS et autres anticoagulants).	E	La libération plaquettaire de sérotonine joue un rôle important dans l'hémostase. L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres anticoagulants peut potentialiser l'interférence avec le recaptage de la sérotonine et l'apparition d'un saignement dans la partie supérieure de l'appareil gastro-intestinal. On a signalé des modifications de l'effet des anticoagulants, notamment l'augmentation des saignements, lorsque les ISRS étaient administrés en association avec la warfarine.	D'après des études de cohorte de cas-témoins et épidémiologiques. On devrait surveiller de près les patients sous warfarine qui amorcent ou cessent un traitement par la paroxétine (se reporter à 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Saignement anormal).
Lithium	T	Possibilité de risque accru de syndrome sérotoninergique.	Dans le cadre d'une étude clinique, aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre la paroxétine et le lithium. Toutefois, à cause du risque de syndrome sérotoninergique, on doit user de prudence en cas de coadministration de paroxétine et de lithium.

Chlorhydrate de paroxétine	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Triptans	É	Faiblesse, hyperréflexie, incoordination observée après utilisation d'un ISRS et d'un triptan (se reporter à 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).	D'après de rares rapports post-commercialisation. Si la prise concomitante d'un triptan et d'un ISRS (p. ex. : fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) est cliniquement justifiée, on conseille de surveiller adéquatement le patient.
Tryptophane	T	L'utilisation d'APO-PAROXETINE et de tryptophane peut entraîner des maux de tête, des nausées, de la transpiration et des étourdissements, ainsi qu'un syndrome sérotoninergique (se reporter à 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).	Le tryptophane peut subir une biotransformation en sérotonine. L'utilisation concomitante d'APO-PAROXETINE et de tryptophane n'est pas recommandée.
Tamoxifène	EC	Concentrations plasmatiques réduites et réduction possible de l'efficacité de l'endoxifène, le métabolite actif du tamoxifène (se reporter à 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de baisse d'efficacité du tamoxifène lorsque administré en association avec un ISRS, dont APO-PAROXETINE).	Le tamoxifène est biotransformé en endoxifène par le CYP2D6. La paroxétine inhibe le CYP2D6, réduisant ainsi les concentrations plasmatiques d'endoxifène.
Médicaments métabolisés par la CYP2D6	EC	Altération possible de l'exposition systémique aux médicaments métabolisés par le CYP2D6 en raison de	Dans deux études, l'administration quotidienne de paroxétine (20 mg/jour) augmentait, à l'équilibre, la moyenne des paramètres

Chlorhydrate de paroxétine	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		l'inhibition du CYP2D6 par la paroxétine.	<p>pharmacocinétiques suivants après dose unique (100 mg), chez les métaboliseurs rapides : C_{max} (2 fois), SSC (6 fois) et $T_{1/2}$ (de 3 à 5 fois). La coadministration de paroxétine à l'équilibre ne perturbait pas davantage l'élimination de la désipramine chez les métaboliseurs lents. On manque de données pour formuler des recommandations concernant l'ajustement posologique des antidépresseurs tricycliques ou de la paroxétine, en cas de coadministration. Il pourrait être nécessaire, le cas échéant, de surveiller la concentration plasmatique de l'antidépresseur tricyclique.</p> <p>La coadministration de paroxétine et d'autres médicaments dont la biotransformation repose sur CYP2D6 n'a pas été étudiée formellement, mais il pourrait être nécessaire de réduire la posologie de la paroxétine ou de l'autre médicament. Les médicaments dont la biotransformation dépend de CYP2D6 comprennent certains antidépresseurs tricycliques (p. ex. :</p>

Chlorhydrate de paroxétine	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
			nortriptyline, amitriptyline, imipramine et désipramine), des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (p. ex. : fluoxétine), des phénothiazines (p. ex. : perphénazine), la rispéridone, l'atomoxétine, des antiarythmiques de classe 1c (p. ex. : propafénone, flécaïnide) et le métoprolol.
Médicaments métabolisés par la CYP3A4	T	Aucun effet prévu de la paroxétine sur les médicaments métabolisés par le CYP3A4.	Dans une étude d'interaction <i>in vivo</i> où de la paroxétine et de la terfénadine (substrat de CYP3A4) étaient coadministrées, à l'équilibre, la paroxétine n'avait aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la terfénadine. De plus, des études <i>in vitro</i> ont démontré que le kétoconazole, un inhibiteur puissant de CYP3A4, présentait une activité inhibitrice sur le métabolisme de plusieurs substrats de cette enzyme (p. ex. : terfénadine, astémizole, cisapride, triazolam et cyclosporine) qui était au moins 100 fois plus importante que celle de la paroxétine. Si le rapport entre la <i>Ki 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

Chlorhydrate de paroxétine	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
			sur d'autres substrats de CYP3A4, l'effet inhibiteur de la paroxétine sur l'activité de CYP3A4 ne devrait pas générer d'interactions cliniquement significatives.
Bloquants neuromusculaires	É	Certains antidépresseurs, dont la paroxétine, peuvent réduire l'activité plasmatique de la cholinestérase, ce qui prolonge l'action de blocage neuromusculaire de la succinylcholine.	D'après des études <i>in vitro</i> , ainsi qu'un petit nombre de rapports cliniques
Inhibition ou induction d'enzymes microsomiales	T	Altération de l'exposition systémique à la paroxétine.	La biotransformation et les paramètres pharmacocinétiques de l'APO-PAROXETINE peuvent être modifiés par l'induction ou l'inhibition des enzymes qui métabolisent les médicaments.
Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques	T	L'administration d'APO-PAROXETINE à un patient recevant un autre médicament fortement lié aux protéines peut faire augmenter la fraction libre de l'autre médicament, ce qui pourrait provoquer des effets indésirables. Inversement, des réactions 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	On a signalé que l'APO-PAROXETINE augmentait significativement la	En cas d'effets anticholinergiques, il faut

Chlorhydrate de paroxétine	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		biodisponibilité systémique de la procyclidine. Le taux plasmatique de procyclidine (5 mg/jour) à l'équilibre augmentait d'environ 40 % lors de l'administration concomitante de 30 mg de paroxétine jusqu'à l'équilibre.	réduire la posologie de procyclidine.
Antirétroviraux	EC	La coadministration de fosamprénavir/ritonavir et de paroxétine abaissait significativement le taux plasmatique de paroxétine (~ 60 % dans une étude).	L'ajustement posologique éventuel doit être motivé par l'effet clinique (tolérabilité et efficacité).
Phénobarbital	EC	L'administration répétée de phénobarbital (100 mg 4 f.p.j. pendant 14 jours) diminuait la biodisponibilité générale d'une dose unique de 30 mg de paroxétine chez certains sujets. La SSC de la paroxétine diminuait en moyenne de 25 % et la T1/3 de 38 %, par rapport à l'APO-PAROXETINE en monothérapie. L'effet de la paroxétine sur la pharmacocinétique du phénobarbital n'a pas été étudié.	Au départ, aucun ajustement posologique de l'APO-PAROXETINE n'est requis lorsque le médicament est coadministré avec du phénobarbital; tout ajustement posologique subséquent doit être motivé par l'effet clinique.
Anticonvulsivants	EC	L'administration concomitante de paroxétine (30 mg/jour pendant 10 jours) n'a eu aucun effet significatif sur les concentrations plasmatiques de patients atteints d'épilepsie lors d'un traitement à long terme par	Toutefois, aucun ajustement posologique initial de paroxétine n'est requis en cas de coadministration avec un inducteur enzymatique de médicament connu (p. ex. : carbamazépine, phénytoïne, valproate sodique), et tout ajustement

Chlorhydrate de paroxétine	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		<p>la carbamazépine (600 à 900 mg/jour) n = 6, la phénytoïne (250 à 400 mg/jour) n = 6 et le valproate de sodium (300 à 2 500 mg/jour) n = 8. Chez des volontaires sains, la coadministration de paroxétine et de phénytoïne était associée à une baisse du taux plasmatique de paroxétine et par une augmentation des réactions indésirables. La coadministration d'APO-PAROXETINE et d'anticonvulsivants peut faire augmenter la fréquence des réactions indésirables.</p>	<p>posologique subséquent devra être motivé par l'effet clinique.</p>
Médicaments agissant sur le SNC	EC	<p>Les données provenant d'un petit nombre de sujets sains ont montré que la paroxétine n'augmente pas la sédation et la somnolence associées à l'halopéridol, à l'amobarbital ou à l'oxazépan, en cas de coadministration.</p>	<p>Les effets de la coadministration de paroxétine et de neuroleptiques n'ayant pas été étudiés, on doit user de prudence lors de la coadministration d'APO-PAROXETINE et de ces médicaments.</p>
Diazépan	EC	<p>Une étude à doses multiples sur l'interaction entre la paroxétine et le diazépan n'a montré aucun changement de la pharmacocinétique de la paroxétine justifiant un ajustement posologique de la paroxétine lors de la coadministration. Les effets</p>	

Chlorhydrate de paroxétine	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		de la paroxétine sur la pharmacocinétique du diazépam n'ont pas été étudiés.	
Médicaments à effets cardiovasculaires	EC	La paroxétine à des doses multiples (30 mg/jour) n'avait pratiquement aucun effet sur la pharmacocinétique à l'équilibre de la digoxine (0,25 mg/jour) et du propranolol (80 mg, 2 fois par jour).	
Théophylline	É	On a signalé des cas d'augmentation du taux de théophylline associée au traitement par la paroxétine.	Cette interaction n'a pas fait l'objet d'étude formelle, mais on recommande de surveiller le taux de théophylline lors de la coadministration des deux médicaments.
Cimétidine	EC	La concentration à l'équilibre de la paroxétine (30 mg/jour) augmentait d'environ 50 % lors de la coadministration de cimétidine (300 mg, 3 fois par jour), un inhibiteur enzymatique connu.	Il faut envisager de réduire la posologie de paroxétine, lorsque APO-PAROXÉTINE est administré avec un inhibiteur enzymatique connu.

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

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Millepertuis : Comme avec les autres ISRS, des interactions pharmacodynamiques peuvent survenir entre la paroxétine et le millepertuis, une herbe médicinale. Ces interactions peuvent faire accroître les effets indésirables.

9.7 Interactions médicament-épreuve de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

La paroxétine est un dérivé de la phénylpipéridine, non apparentée chimiquement aux antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques. Lors d'études de liaison aux récepteurs, la paroxétine ne manifestait aucune affinité significative pour les récepteurs adrénergiques (α_1 , α_2 , β), dopaminergiques, sérotoninergiques (5-HT₁, 5-HT₂) ou histaminergiques de la membrane cérébrale de rat. On observait une faible affinité pour les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine. Les principaux dérivés de la paroxétine n'exercent pratiquement aucune inhibition du recaptage de la 5-HT.

10.2 Pharmacodynamie

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

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

10.3 Pharmacocinétique

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

Absorption

La paroxétine est bien absorbée après administration par voie orale. Chez des volontaires sains, l'absorption d'une dose orale unique de 30 mg était essentiellement inchangée avec ou sans nourriture.

Le taux d'absorption et la demi-vie d'élimination terminale semblent indépendants de la dose. L'état d'équilibre de la concentration plasmatique de paroxétine est généralement atteint en 7 à

14 jours. Aucune corrélation n'a été établie entre le taux plasmatique de paroxétine et son efficacité thérapeutique, ou la fréquence des réactions indésirables.

Chez de *jeunes volontaires en santé* sous paroxétine à 20 mg/jour pendant 15 jours, le pic moyen de concentration plasmatique était d'environ 41 ng/ml à l'équilibre (se reporter au [Tableau 6](#)). Le pic plasmatique est généralement atteint en 3 à 7 heures.

Distribution

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

Aux concentrations thérapeutiques, la paroxétine est liée aux protéines plasmatiques à 95 % environ.

Biotransformation

L'élimination de la paroxétine s'effectue par biotransformation en deux phases : effet de premier passage hépatique, puis voies métaboliques générales. L'effet de premier passage est considérable, mais il serait en partie saturable, ce qui explique l'augmentation de la biodisponibilité après des doses multiples. La paroxétine subit une biotransformation partielle par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P₄₅₀ (CYP2D6). La saturation de cette enzyme, à posologie clinique, serait responsable de la non-linéarité de la pharmacocinétique du médicament, en relation avec la dose et la durée du traitement. Le rôle de cette enzyme dans la biotransformation de la paroxétine évoque la possibilité d'interactions médicamenteuses (se reporter à [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). La dose administrée serait en bonne partie oxydée en un dérivé catéchol intermédiaire, qui est ensuite transformé (par méthylation et conjugaison) en dérivés sulfate et glucuroconjugés fortement polarisés. Les dérivés glucuroconjugés et sulfoconjugés de la paroxétine sont environ > 10 000 et 3 000 fois moins puissants, respectivement, que la molécule mère comme inhibiteurs du recaptage de la 5-HT dans les synaptosomes de cerveau de rat.

Élimination

Après administration d'une dose unique ou de doses multiples de 20 à 50 mg de paroxétine, la demi-vie d'élimination moyenne chez le sujet en santé serait d'environ 24 heures, bien qu'on ait signalé des variations de 3 et 65 heures.

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

Populations particulières et états pathologiques

- **Personnes âgées** : Chez les sujets âgés, la concentration plasmatique à l'équilibre augmentait, et la demi-vie d'élimination s'allongeait, par rapport à celles des jeunes

servant de témoins ([Tableau 6](#)). Chez les personnes âgées, la dose initiale et la posologie d'entretien devraient être maintenues à la plus faible posologie quotidienne cliniquement efficace possible (se reporter à [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

- **Insuffisance hépatique** : Une étude de pharmacocinétique à doses multiples sur la paroxétine en présence d'insuffisance hépatique grave indique que la clairance de la paroxétine est considérablement ralentie dans ce contexte (se reporter au [Tableau 6](#)). Comme l'élimination de la paroxétine repose sur une importante biotransformation hépatique, il faut user de prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (se reporter à [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)).
- **Insuffisance rénale** : Lors d'une étude de pharmacocinétique à dose unique chez des patients atteints d'insuffisance rénale de légère à grave, le taux sérique de paroxétine avait tendance à augmenter en cas d'augmentation de l'insuffisance rénale (se reporter au [Tableau 7](#)). Aucune étude pharmacocinétique à doses multiples n'ayant été effectuée en présence de maladie rénale, il faut user de prudence avec la paroxétine en pareil contexte (se reporter à [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)).

Tableau 6 Pharmacocinétique de la paroxétine à l'équilibre à des doses de 20 mg/jour (moyenne et fourchette)

	Jeunes sujets en santé [n = 22]	Personnes âgées en bonne santé Sujets [n = 22]	Sujets atteints d'insuffisance hépatique* [n = 10]
C_{max} (éq) (ng/ml)	41 (12 à 90)	87 (18 à 154)	87 (11 à 147)
T_{max} (éq) (h)	5,0 (3 à 7)	5,0 (1 à 10)	6,4 (2 à 11)
C_{max} (éq) (ng/ml)	21 (4 à 51)	58 (9 à 127)	66 (7 à 128)
SSC (éq) (ng·h/ml)	660 (179 à 1 436)	1580 (221 à 3 286)	1720 (194 à 3 283)
$T_{1/2}$ (heure)	19 (8 à 43)	31 (13 à 92)	66 (17 à 152)

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

Les paramètres pharmacocinétiques varient considérablement entre patients.

Tableau 7 Pharmacocinétique de la paroxétine après une seule dose de 30 mg chez des sujets normaux et des sujets à insuffisance rénale

	^a Sujets atteints d'insuffisance rénale les symptômes graves [n = 6]	^b Sujets atteints d'insuffisance rénale Modérée [n = 6]	^c Jeunes sujets en santé [n = 6]
C _{max} (ng/mL)	46,2 (35,9 à 56,7)	36 (3,6 à 59) 4)	19,8 (1,4 à 54,8)
T _{max} (heure)	6,5 (4,0 à 11,0)	4,8 (1,5 à 9,0)	4,3 (1 à 7)
SSC ₄ (ng·h/ml)	2046 (605 à 3 695)	1 053 (48 à 2 087)	574 (21 à 2 196)
T _½ (heure)	29,7 (10,9 à 54,8)	18,3 (11,2 à 32,0)	17,3 (9,6 à 25,1)

^a Clairance de la créatinine = 13 à 27 mL/min

^b Clairance de la créatinine = 32 à 46 mL/min

^c Clairance de la créatinine = 100 à 46 mL/min

Abréviations :

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

SSC₄ = surface sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps, entre 0 et l'infini

T_½ = demi-vie d'élimination terminale

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conservez le produit à la température ambiante (de 15 à 30 °C), à l'abri de l'humidité.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction particulière de manipulation n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de paroxétine

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

soit avec

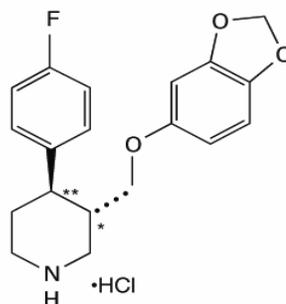
anhydre de chlorhydrate de (-)-trans-4R-(4'-fluorophényl)-3S-(3',4'-méthylène-dioxyphénoxy)méthyl)-pipéridine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{19}H_{20}NO_3HCl$

374,8 g/mol (sous forme de sel de chlorhydrate)

329,4 g/mol (base libre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : solide de blanc à blanc cassé

Point de fusion : 120-138 °C

pKa et pH : On ne peut mesurer directement le pKa de la paroxétine dans l'eau, par suite de la nature aliphatique du noyau pipéridine et de la faible solubilité de la paroxétine base.

Dans le 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 contenant 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 d'une solution d'hydroxyde de sodium en phase aqueuse (1 M), est de 222 (log P = 2,35).

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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Trouble dépressif majeur

L'efficacité de la paroxétine dans le traitement de la dépression a été établie dans six essais cliniques contrôlés par placebo de 6 semaines, menés chez des patients atteints de dépression (18 à 73 ans).

Dans ces 6 études, la paroxétine s'est révélée significativement plus efficace que le placebo dans le traitement de la dépression selon les mesures suivantes : échelle de dépression de Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale; HDRS), item Humeur dépressive sur l'échelle de Hamilton et gravité de la maladie sur l'échelle CGI (Impression clinique globale) (CGI-SI)

On a mené une étude chez des patients en consultation externe, atteints de trouble dépressif majeur récurrent, ayant répondu à la paroxétine (score total HDRS < 8) lors d'une première phase ouverte de 8 semaines; les patients ont ensuite été randomisés pour continuer sous paroxétine ou recevoir un placebo durant 1 an. Sous paroxétine, le pourcentage de patients ayant présenté une rechute partielle (15 %) était significativement plus faible que sous placebo (39 %)¹. Le pourcentage de patients ayant présenté une rechute complète² sous paroxétine

(12 %) était également significativement inférieur à celui des patients ayant reçu le placebo (28 %). L'efficacité était similaire chez les deux sexes.

¹La rechute partielle a été caractérisée par la nécessité d'ajouter un autre antidépresseur et de correspondre aux critères du DSM-III-R d'épisode dépressif majeur.

²La rechute complète a été caractérisée par la nécessité d'ajouter un autre antidépresseur, de correspondre aux critères du DSM-III-R d'épisode dépressif majeur avec aggravation des symptômes dépressifs depuis ≥ 1 semaine, augmentation de ≥ 2 points du score CGI-SI et score de gravité de la maladie ≥ 4 à l'échelle CGI-SI (au moins modérément malade).

Trouble obsessionnel-compulsif

Trois essais cliniques à double insu de 12 semaines, contrôlés par placebo, ont évalué l'efficacité de la paroxétine contre le trouble obsessionnel-compulsif : deux études à doses variables (20 à 60 mg/jour) et une étude à doses fixes (20, 40 et 60 mg/jour).

L'étude à dose fixe et l'une des études à doses variables ont permis de conclure à une différence statistiquement significative par rapport au placebo, en faveur de la paroxétine, en ce qui concerne les variations moyennes entre le début et la fin de l'étude des résultats obtenus à l'échelle de TOC Yale-Brown ou à l'échelle de TOC du National Institute of Mental Health. Dans l'étude à doses fixes, le pourcentage de patients obtenant une amélioration « marquée ou très marquée » à l'échelle CGI-SI à la fin de l'étude était de 15 % (13/88) sous placebo, de 20 % (17/85) sous paroxétine à 20 mg/jour, de 36 % (30/83) sous paroxétine à 40 mg/jour et de 37 % (31/83) sous paroxétine à 60 mg/jour. Dans les deux études à doses variables, le pourcentage de réponse (mêmes critères) était de 28 % (28/99) et de 25 % (19/75) sous placebo, alors qu'il atteignait 45 % (89/198) et 35 % (28/79) sous paroxétine, respectivement.

Trouble panique (avec ou sans agoraphobie)

Un essai à doses fixes et trois essais à doses variables, contrôlés par placebo, de 10 à 12 semaines, ont étudié l'efficacité de la paroxétine contre le trouble panique.

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

Phobie sociale

Un essai clinique à doses fixes et deux essais à doses variables, contrôlés par placebo, de 12 semaines, ont évalué l'efficacité de la paroxétine contre la phobie sociale.

Elles ont permis de conclure à une différence statistiquement significative, par rapport au placebo, en faveur de la paroxétine, en ce qui concerne les variations moyennes entre le début

et la fin de l'étude des résultats obtenus à l'échelle de phobie sociale de Liebowitz, et dans le pourcentage de répondants d'après l'échelle CGI-SI. Dans l'étude à doses fixes, le pourcentage de patients obtenant une amélioration « marquée ou très marquée » à l'échelle CGI-SI après 12 semaines était de 28,3 % (26/92) sous placebo, de 44,9 % (40/89) sous paroxétine à 20 mg/jour, de 46,6 % (41/88) sous paroxétine à 40 mg/jour et de 42,9 % (39/91) sous paroxétine à 60 mg/jour. Dans les deux études à doses variables (20 à 50 mg/jour), le pourcentage de répondants (même critère) était de 23,9 % (22/92) et de 32,4 % (47/145) sous placebo, alors que le taux de réponse obtenu sous paroxétine était de 54,9 % (50/91) et de 65,7 % (90/137), respectivement.

Trouble anxieux généralisé (TAG)

Deux essais multicentriques de 8 semaines, contrôlés par placebo, ont démontré l'efficacité de la paroxétine contre l'anxiété généralisée (DSM-IV). L'un portait sur des doses variables (20 à 50 mg/jour), l'autre sur des doses fixes (20 ou 40 mg/jour).

Dans les deux études, la paroxétine s'est avérée supérieure au placebo, de façon statistiquement significative, d'après le paramètre d'évaluation principal (score total à l'échelle d'anxiété de Hamilton [HAM-A]), et d'après plusieurs paramètres d'évaluation secondaires, dont le score aux items anxiété et tension de l'échelle HAM-A, le score de réponse au traitement à l'échelle CGI et le score à l'échelle d'invalidité de Sheehan (SDS). Dans une autre étude à doses variables de 8 semaines, on n'a observé aucune différence significative entre la paroxétine (20 à 50 mg/jour) et le placebo quant au paramètre d'efficacité principal. Toutefois, la paroxétine (20 à 50 mg/jour) était plus efficace que le placebo pour de nombreux paramètres d'évaluation secondaires.

État de stress post-traumatique (ESPT)

L'efficacité de la paroxétine contre l'état de stress post-traumatique (ESPT) a été démontrée dans deux études multicentriques, contrôlées par placebo, de 12 semaines (étude 1 et étude 2), menées chez des adultes correspondant aux critères du DSM-IV pour l'ESPT. Les outils d'évaluation de l'étude étaient i) échelle d'ESPT administrée par le clinicien (CAPS-2) et ii) la cote à l'item Amélioration globale de l'échelle d'impression clinique globale (CGI-I). L'échelle CAPS-2 est un instrument multiple mesurant les trois groupes de symptômes de l'ESPT : revivre l'événement / souvenirs envahissants, évitement/émoussement et activation neurovégétative.

L'étude 1, de 12 semaines, comparait une dose fixe de 20 ou de 40 mg/jour de paroxétine à un placebo.

L'étude 2, de 12 semaines, comparait des doses variables de paroxétine (20 à 50 mg une fois par jour) à un placebo.

Les deux paramètres d'efficacité principaux de ces études étaient i) changement du score total à l'échelle CAPS-2 (17 items) entre le début et la fin de l'étude et ii) proportion de réponders à l'échelle CGI-I (répondeurs = score de 1 [amélioration très marquée] ou de 2 [amélioration marquée]).

Dans l'étude 1, la paroxétine à 20 et à 40 mg s'est avérée significativement supérieures au placebo d'après le score total à l'échelle CAPS-2 et selon proportion de réponders à l'échelle CGI-I.

Dans l'étude 2, la paroxétine a été significativement supérieure au placebo d'après le score total à l'échelle CAPS-2 et selon la proportion de réponders à l'échelle CGI-I.

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

14.3 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, croisée, à deux traitements, à deux périodes et à dose unique (1 x 30 mg) portant sur APO-PAROXETINE en comprimés à 30 mg (Apotex Inc.) et PAXIL® en comprimés à 30 mg (SmithKline Beecham Pharma Inc.) a été menée chez des hommes adultes en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 33 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Paroxétine (1 x 30 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'essai ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	181 323 (114)	178 313 (114)	101,7	89,1-116,1
ASC _I (ng.h/mL)	209 391 (149)	202 385 (163)	102,3	89,5-117,5
C _{max} (ng/mL)	11,5 15,6 (72)	11,6 15,7 (69)	99,1	86,5 à 113,6
T _{max} ³ (h)	6,0 (3,0 à 8,0)	7,0 (3,0 à 10,0)		
T _½ ⁴ (h)	14,0 (67)	13,4 (74)		

¹ Comprimés APO-PAROXETINE (chlorhydrate de saxagliptine) à 30 mg (Apotex Inc.)

² Comprimés PAXIL® (paroxétine sous forme de chlorhydrate de paroxétine), 30 mg (SmithKline Beecham Pharma, Canada)

³ Valeurs exprimées sous forme de médiane (intervalle) seulement

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, croisée, à deux traitements, à deux périodes et à dose unique (1 x 30 mg) portant sur APO-PAROXETINE en comprimés à 30 mg (Apotex Inc.) et PAXIL® en comprimés à 30 mg (SmithKline Beecham Pharma Inc.) a été menée chez des hommes adultes en bonne santé et nourris. Les données de biodisponibilité comparative chez 34 sujets qui étaient comprises dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Paroxétine (1 x 30 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'essai ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	139 209 (81)	144 210 (77)	96,2	90,5 à 102,2
ASC _I (ng.h/mL)	146 224 (87)	151 224 (83)	96,4	90,7 à 102,4
C _{max} (ng/mL)	7,70 9,91 (61)	7,56 9,20 (54)	101,8	94,6-109,5
T _{max} ³ (h)	5,5 (3,0 à 9,0)	7,0 (2,0 à 10,0)		
T _½ ³ (h)	13,5 (37)	13,2 (34)		

¹ Comprimés APO-PAROXETINE (chlorhydrate de saxagliptine) à 30 mg (Apotex Inc.)

² Comprimés PAXIL® (paroxétine sous forme de chlorhydrate de paroxétine), 30 mg (SmithKline Beecham Pharma, Canada)

³ Valeurs exprimées sous forme de médiane (intervalle) seulement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Pharmacologie animale

In vitro : La paroxétine inhibe fortement le recaptage de la 5-HT dans les synaptosomes hypothalamiques du rat ($K_i = 1,1$ nM), mais son effet sur le recaptage de la noradrénaline est peu marqué ($K_i = 350$ nM). Les dérivés prédominants de la paroxétine, un sulfate et un glucuroconjugué, sont essentiellement inactifs comme inhibiteurs du recaptage de la 5-HT. L'affinité de la paroxétine pour les récepteurs cholinergiques muscariniques est faible (K_i du déplacement du quinuclidinylbenzilate tritié : 89 nM). Les études chez l'animal ont objectivé une propriété anticholinergique faible.

On a démontré *in vitro* (technique de liaison par radioligands sur cerveau de rat) que la paroxétine, à concentrations < 1 μ M, avait peu d'affinité pour les récepteurs adrénergiques α_1 , α_2 et β , pour les récepteurs dopaminergiques D_2 , pour les récepteurs 5-HT₁ analogues et 5-HT₂ et pour les récepteurs H₁ de l'histamine. Cette faible interaction *in vitro* avec les récepteurs postsynaptiques est corroborée par les études *in vivo*, qui démontrent une absence d'effet dépresseur et hypotenseur sur le SNC.

In vivo : Chez la souris, la paroxétine ($DE_{50} = 0,4$ mg/kg par voie orale) potentialisait de façon importante et prolongée l'hypermotilité induite par le précurseur de la 5-HT, le 5-hydroxytryptophane. De même, les effets anticonvulsivants de la 5-hydroxytryptophane dans un modèle d'électrochoc chez la souris ont été potentialisés par la paroxétine ($DE_{50} = 0,4$ mg/kg par voie orale). Chez le rat, la paroxétine ($DE_{50} = 0,8$ mg/kg par voie orale) a inhibé l'hypermotilité induite par la p-chloroamphétamine, un agent qui épuise les réserves neuronales de 5-HT. La paroxétine (1 mg/kg par voie i.p.) ne provoquait aucun changement d'amplitude et de fréquence de l'EEG chez le rat conscient porteur d'électrodes corticales.

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

Des études sur le comportement et sur l'EEG montrent que la paroxétine est légèrement stimulante, à dose supérieure à celle inhibant le recaptage de la 5-HT. Cet effet stimulant n'est pas du même type que celui de « l'amphétamine ». Chez les rats entraînés pour différencier d'amphétamine, 1 mg/kg par voie i.p., de la solution saline, aucune généralisation à l'amphétamine n'a été observée après l'administration de paroxétine (0,3, 1, 3 ou 10 mg/kg par voie i.p.). La paroxétine a provoqué des crises convulsives chez la souris à une dose létale de 300 mg/kg par voie orale. À une dose de 50 mg/kg par voie orale, la paroxétine a réduit le seuil de crises convulsives provoquées par un choc électrique chez la souris.

Les études chez l'animal indiquent que la paroxétine est bien tolérée par l'appareil cardiovasculaire. On a comparé les effets cardiovasculaires de la paroxétine et de l'amitriptyline, chez le lapin conscient et le chat anesthésié; on a constaté qu'il fallait environ 2 à 4 fois plus de paroxétine (en mg/kg) que d'amitriptyline (médicaments administrés par voie i.v.) pour modifier de manière importante la tension artérielle, la fréquence cardiaque et les paramètres de l'ECG. De même, chez le chien anesthésié par pentobarbital, l'imipramine, l'amitriptyline et la clomipramine (administrées par voie i.v. à raison de 10 mg/kg) provoquaient un bloc auriculo-ventriculaire et des arythmies ventriculaires graves, alors qu'une dose équivalente de paroxétine ne produisait qu'un léger allongement de l'intervalle PQ. De plus, alors que de faibles doses (0,3 à 1 mg/kg) d'antidépresseurs tricycliques provoquaient une tachycardie marquée, la paroxétine n'avait aucun effet sur la fréquence cardiaque à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg.

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

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

Toxicologie générale

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

- **Toxicité aiguë** : Par rapport à la dose clinique, la DL50 à court terme de la paroxétine est très élevée chez le rat et la souris (environ 350 mg/kg).
- **Toxicité à long terme** : Chez le singe rhésus et le rat, la dose sans effet toxique est, respectivement, 4 à 10 fois supérieure et 6 à 15 fois supérieure à la fourchette posologique clinique recommandée. À dose plus élevée (40 mg/kg pendant 3 mois; 25 mg/kg pendant 12 mois), on observait une lipidose dans plusieurs tissus du rat (poumons, ganglions mésentériques, épидидyme, rétine [rétine : microscopie électronique seulement]). La paroxétine étant une amine lipophile dotée de parties hydrophobe et hydrophile, elle pourrait s'accumuler dans les lysosomes et entraver le catabolisme lipidique, ce qui provoquerait une accumulation de lipides dans les lysosomes. Il faut toutefois souligner que cette légère lipidose n'a été observée chez le rat qu'à des doses et à des concentrations plasmatiques bien supérieures à celles observées chez l'humain. Une étude clinique évaluant la présence de corps d'inclusions lamellaires dans les

leucocytes circulants, sous paroxétine à long terme, on n'a décelé aucune différence entre le placebo et le médicament.

Cancérogénicité

On n'a objectivé aucun pouvoir cancérogène chez des rats (1, 5 et 20 mg/kg par jour) et des souris (1, 5 et 25 mg/kg par jour) traités à vie. On observait une augmentation des hépatomes malins, non reliée à la dose, chez les souris mâles sous 1 et 5 mg/kg/jour; l'augmentation devenait statistiquement significative à 5 mg/kg/jour. Aucune augmentation des hépatomes n'était constatée à 25 mg/kg/jour, ni chez les femelles quelle que soit la dose; la fréquence des hépatomes demeurait dans les limites observées chez les témoins historiques.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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

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

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

Toxicologie particulière

- **Immunotoxicité**

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

Des échantillons de sérum ont été prélevés de patients déprimés et recevant la paroxétine à 30 mg/jour durant 6 à 12 mois, de groupes de rats d'une étude de toxicité à doses multiples recevant la paroxétine à 1, 5 et 25 mg/kg/jour durant 52 semaines, de cobayes sous paroxétine topique (avec pansement occlusif) et de lapins blancs de Nouvelle-Zélande (NZW) sensibilisés au médicament par injections parentérales (i.m. et s.c.) de paroxétine dans un adjuvant de Freund. Des échantillons de sérum de lapins NZW, préalablement sensibilisés par injections i.m. et s.c. d'émulsions d'adjuvant de Freund contenant de la paroxétine chimiquement conjuguée avec une gammaglobuline bovine (GGB), servaient de témoin positif.

Le taux d'anticorps sérique, évalué par titrage immunoenzymatique (ELISA) ou par dosage radio-immunologique (DRI), n'a révélé aucun anticorps anti-paroxétine dans les échantillons de sérum, qu'ils proviennent des patients, des rats de l'étude de toxicité, des cobayes sous paroxétine topique ou des lapins sous injections parentérales de paroxétine. Toutefois, on a détecté des anticorps anti-paroxétine dans le sérum des lapins sensibilisés par émulsion d'adjuvant de Freund contenant de la paroxétine couplée avec la GGB, ce qui démontrait l'efficacité du système radio-immunologique à déceler les anticorps dirigés contre la paroxétine.

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

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. PAXIL[®] (en comprimés à 10 mg, 20 mg et 30 mg), contrôle de la présentation 263621, monographie de produit, GlaxoSmithKline Inc., le 22 septembre 2022.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr APO-PAROXÉTINE

Comprimés de paroxétine

Veuillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre APO-PAROXÉTINE et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-PAROXÉTINE**.

Mises en garde et précautions importantes

Apparition et aggravation de troubles émotionnels ou comportementaux :

- Au début du traitement par APO-PAROXÉTINE ou pendant la période d'ajustement de la dose, vous pourriez vous sentir pire au lieu de vous sentir mieux. Vous pourriez noter l'apparition ou l'aggravation de sentiments d'agitation, d'hostilité, d'anxiété ou d'impulsivité.
- Durant votre traitement par APO-PAROXÉTINE, il est important que vous parliez régulièrement à votre professionnel de la santé afin de lui dire comment vous vous sentez. Il surveillera étroitement votre état afin de déceler tout signe d'apparition ou d'aggravation d'émotions ou de comportements pendant que vous prenez APO-PAROXÉTINE.
- Il serait peut-être bon de parler de votre dépression à un membre de la famille ou à un ami proche et de lui faire lire le présent feuillet. Vous pouvez aussi lui demander de vous avertir s'il :
 - croit que votre dépression s'aggrave; ou
 - s'inquiète des changements qu'il observe dans votre comportement.
- Si votre dépression s'aggrave ou si vous présentez des changements dans votre comportement, avisez immédiatement votre professionnel de la santé. Ne cessez pas de prendre APO-PAROXÉTINE; il faut lui laisser le temps d'agir.

Automutilation ou suicide :

- Les antidépresseurs, comme APO-PAROXÉTINE, peuvent augmenter le risque de pensées et de comportements suicidaires.
- Si à un quelconque moment vous pensez à vous faire du mal ou à vous tuer, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital. L'observation étroite par un médecin est nécessaire dans cette situation.

Pourquoi APO-PAROXÉTINE est-il utilisé?

APO-PAROXETINE est utilisé chez les adultes (18 ans ou plus) pour soulager les symptômes :

- de **trouble dépressif majeur** (tristesse, changement d'appétit ou de poids, difficulté à se concentrer ou à dormir, fatigue, maux de tête, courbatures et douleurs inexplicables);
- de **trouble obsessionnel-compulsif** (pensées, émotions, idées ou sensations récurrentes et intrusives; comportements répétés; pensées ou gestes involontaires);
- de **trouble panique (avec ou sans agoraphobie)** (crises de panique);
- de **phobie sociale (trouble d'anxiété sociale)** (évitement ou peur des situations sociales);
- de **trouble anxieux généralisé** (anxiété ou nervosité);
- de **d'état de stress post-traumatique** (anxiété suivant un événement traumatisant, par exemple un accident de voiture, une agression physique ou une catastrophe naturelle, comme un tremblement de terre).

APO-PAROXETINE ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans.

Comment APO-PAROXETINE agit-il?

APO-PAROXETINE fait partie d'un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ». On pense qu'APO-PAROXETINE agit en augmentant la concentration d'une substance chimique présente dans le cerveau, appelée « sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine) », ce qui aide à soulager les symptômes de la dépression, du trouble obsessionnel-compulsif, du trouble panique, de la phobie sociale, du trouble anxieux généralisé et de l'état de stress post-traumatique. APO-PAROXETINE peut prendre un certain nombre de semaines avant de commencer à agir.

Quels sont les ingrédients d'APO-PAROXETINE?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate de paroxétine.

Ingrédients non médicamenteux : dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium, ainsi que ces colorants (tous sur laque d'aluminium) : jaune D&C n° 10 et jaune FD&C n° 6 (comprimés à 10 mg seulement), rouge D&C n° 30 (comprimés à 20 mg seulement), et bleu FD&C n° 2 (comprimés à 30 mg seulement).

APO-PAROXETINE est offert dans les formes posologiques suivantes :

- APO-PAROXETINE est offert en comprimés contenant 10 mg (jaunes), 20 mg (roses) et 30 mg (bleus) de paroxétine (sous forme de chlorhydrate de paroxétine).

N'utilisez pas APO-PAROXETINE si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de paroxétine ou à l'un des ingrédients non médicinaux d'APO-PAROXETINE (voir « Quels sont les ingrédients d'APO-PAROXETINE? »);
- vous prenez ou avez pris récemment (lors des 14 derniers jours) des médicaments appelés « inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) », y compris du linézolide (un antibiotique) ou du bleu de méthylène (un colorant injecté dans une veine pendant une intervention chirurgicale, des radiographies ou d'autres examens d'imagerie);
- vous prenez ou avez pris récemment de la thioridazine ou du pimozide. Ces médicaments sont utilisés pour traiter des problèmes de santé mentale.

Si vous n'êtes pas certain de prendre un IMAO ou l'un de ces médicaments (y compris le linézolide [antibiotique] ou le bleu de méthylène par voie intraveineuse), consultez votre professionnel de la santé ou votre pharmacien. Ne commencez pas à prendre un IMAO, de la thioridazine ou du pimozide pendant au moins 14 jours après l'arrêt du traitement par APO-PAROXETINE.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-PAROXETINE, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous êtes atteint d'épilepsie ou avez des antécédents de crises convulsives;
- vous avez des antécédents de problèmes de foie ou de rein;
- vous avez des problèmes cardiaques;
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux de manie/d'hypomanie ou de trouble bipolaire;
- vous souffrez de dépression ou d'autres troubles de santé mentale;
- votre taux de cholestérol est élevé;
- votre concentration sanguine de sodium est faible;
- vous avez eu une fracture récemment ou on vous a dit que vous faites de l'ostéoporose ou avez des facteurs de risque d'ostéoporose;
- vous avez un trouble de saignement ou on vous a dit que votre nombre de plaquettes est bas;
- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir ou vous allaitez votre enfant;
- vous avez des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie;
- vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament, à un aliment, etc.;
- vous êtes allergique à un colorant azoïque (laque d'aluminium jaune FD&C n° 6). Le comprimé à 10 mg contient un colorant azoïque;
- vous avez une affection oculaire appelée « angles étroits » (l'iris et la cornée de l'œil sont plus proches que la normale).

Autres mises en garde à connaître :

Grossesse : Ne prenez APO-PAROXETINE pendant la grossesse que si votre **professionnel de la santé** et vous avez discuté des risques et décidé que le médicament vous convenait. Si vous prenez APO-PAROXETINE vers la fin de votre grossesse, vous courez un risque plus élevé de

saignements vaginaux abondants peu après la naissance. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez APO-PAROXETINE, informez-en votre médecin **immédiatement**.

Effets sur les nouveau-nés : Dans certains cas, les nouveau-nés dont la mère a pris APO-PAROXETINE pendant la grossesse peuvent devoir être hospitalisés et recevoir une assistance respiratoire et une alimentation par sonde. Soyez prête à obtenir des soins médicaux si vous observez ce qui suit chez votre nouveau-né :

- problèmes d'alimentation ou difficultés respiratoires;
- rigidité musculaire ou manque de tonus musculaire (donnant l'allure d'une poupée de chiffon);
- crises convulsives (convulsions);
- tremblements;
- pleurs constants.

Si vous prenez APO-PAROXETINE :

- en début de grossesse, il peut y avoir une légère augmentation du risque que votre nouveau-né présente des malformations congénitales, en particulier une anomalie cardiaque,
- en fin de grossesse, votre bébé pourrait être exposé au risque d'avoir une maladie grave des poumons appelée « hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN) », laquelle peut entraîner des problèmes respiratoires.

Fertilité et fonction sexuelle : La prise de médicaments comme APO-PAROXETINE peut augmenter votre risque de problèmes sexuels, et ce, même après l'arrêt du traitement par APO-PAROXETINE. Dans certains cas, ces problèmes peuvent persister pendant des mois ou des années après l'arrêt du traitement par APO-PAROXETINE. Informez votre professionnel de la santé si vous avez des symptômes comme une diminution du désir sexuel, des performances ou de la satisfaction sexuelles. Les médicaments comme APO-PAROXETINE peuvent affecter la qualité du sperme. La fertilité de certains hommes peut être réduite lorsqu'ils prennent APO-PAROXETINE.

Chutes et fractures : APO-PAROXETINE peut causer des étourdissements ou une sensation de « tête légère » et ainsi nuire à l'équilibre. Vous courez donc un plus grand risque de chute. De plus, la prise d'APO-PAROXETINE peut accroître votre risque de fracture osseuse si :

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

Vous devriez faire preuve d'une grande prudence afin d'éviter les chutes, particulièrement si vous êtes étourdi ou si vous avez une tension artérielle basse.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : APO-PAROXETINE peut causer de la somnolence. Évitez de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines avant de savoir quel effet APO-PAROXETINE a sur vous.

Glaucome à angle fermé : APO-PAROXETINE peut causer une crise aiguë de glaucome. Un examen de la vue avant de prendre APO-PAROXETINE pourrait aider à déterminer si vous présentez un risque de glaucome à angle fermé. Obtenez immédiatement des soins médicaux si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- douleur oculaire;
- changements de la vision;
- enflure ou rougeur à l'intérieur ou autour des yeux.

Cholestérol et analyses de sang : APO-PAROXETINE peut causer des résultats anormaux à des analyses de sang, y compris des taux élevés de cholestérol. Votre professionnel de la santé déterminera le meilleur moment pour effectuer les analyses de sang et interprétera les résultats.

Ne cessez PAS de prendre APO-PAROXETINE sans d'abord en parler à votre professionnel de la santé. L'arrêt soudain d'APO-PAROXETINE peut causer des effets secondaires indésirables, notamment :

- sensation de « tête légère »;
- nausées et vomissements;
- agitation/instabilité psychomotrice;
- anxiété;
- transpiration;
- maux de tête;
- troubles du sommeil;
- sensations de décharge électrique;
- acouphène (bourdonnement, chuintement, sifflement, tintement et autres bruits persistants dans les oreilles).

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas APO-PAROXETINE si vous prenez ou avez récemment pris l'un des médicaments suivants, car vous pourriez avoir des effets secondaires graves :

- des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), comme le linézolide (un antibiotique) et le bleu de méthylène (un colorant intraveineux);
- de la thioridazine (généralement utilisée pour traiter la schizophrénie et la psychose);
- du pimozide (généralement utilisé pour prendre en charge le syndrome de Gilles de la Tourette).

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

Les produits ci-dessous peuvent interagir avec APO-PAROXETINE :

- d'autres antidépresseurs, comme les inhibiteurs sélectifs de recaptage de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et certains antidépresseurs tricycliques;
- d'autres médicaments qui agissent sur la sérotonine, comme le lithium (utilisé pour traiter la dépression bipolaire), le linézolide (un antibiotique), le tramadol (utilisé pour traiter la douleur), le tryptophane (utilisé pour traiter l'anxiété ou comme somnifère) et les triptans (utilisés pour traiter la migraine);
- les médicaments utilisés pour prévenir les convulsions ou traiter l'épilepsie (anticonvulsivants), comme la carbamazépine, la phénytoïne et le valproate de sodium;
- 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 des problèmes fertilité, comme le tamoxifène;
- les médicaments utilisés pour traiter des battements cardiaques irréguliers (arythmies);
- les médicaments utilisés pour traiter la schizophrénie;
- les médicaments utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), comme l'association de fosamprénavir et de ritonavir;
- les médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson ou d'autres troubles du mouvement, comme la procyclidine;
- les médicaments utilisés pour traiter une tension artérielle élevée et une angine de poitrine, comme le métoprolol;
- les médicaments qui peuvent agir sur la coagulation du sang et augmenter les saignements, comme les anticoagulants oraux (p. ex. la warfarine et le dabigatran), l'acide acétylsalicylique (p. ex. l'aspirine) et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex. l'ibuprofène);
- les médicaments qui ont un effet sur le système nerveux central, comme l'halopéridol, l'amobarbital et l'oxazépam;
- les médicaments utilisés pour traiter la toux, comme le dextrométhorphan;
- les médicaments utilisés pour traiter les brûlures d'estomac, comme la cimétidine;
- les médicaments utilisés pour traiter les maladies respiratoires (maladie pulmonaire obstructive chronique [MPOC] et asthme), comme la théophylline;
- tout produit naturel ou à base d'herbes médicinales (p. ex. le millepertuis);
- l'alcool.

Comment prendre APO-PAROXÉTINE :

- Il est très important que vous preniez APO-PAROXÉTINE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit.
- Prenez vos comprimés le matin, avec ou sans nourriture.
- Avalez les comprimés entiers avec de l'eau et ne les mâchez pas.
- Vous devez continuer à prendre votre médicament même si vous ne sentez pas d'amélioration, car il faut parfois un certain nombre de semaines avant qu'il fasse effet.
- Continuez de prendre vos comprimés comme prescrit, jusqu'à ce que le professionnel de

la santé vous dise d'arrêter de les prendre.

- Avant de décider par vous-même d'arrêter de prendre votre médicament, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Rappel : Ce médicament n'a été prescrit que pour vous. Ne le donnez à personne d'autre, car il pourrait lui causer de graves effets indésirables.

Posologie usuelle :

La dose initiale d'APO-PAROXETINE dépend de votre maladie et de votre état de santé actuel. Elle est généralement de 10 mg ou 20 mg une fois par jour, à prendre le matin. Votre professionnel de la santé peut augmenter graduellement votre dose pour aider à maîtriser vos symptômes, jusqu'à un maximum de 50 mg ou 60 mg une fois par jour.

Surdose :

Si vous pensez que vous avez pris trop d'APO-PAROXETINE (ou que la personne dont vous prenez soin a pris une dose trop élevée de ce médicament), communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre comprimé le matin, prenez-le dès que possible, à moins qu'il soit presque l'heure de prendre la dose suivante. Prenez la dose suivante au moment habituel le lendemain matin, et continuez comme d'habitude. Ne doublez pas votre prochaine dose pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles d'APO-PAROXETINE?

Les effets secondaires possibles d'APO-PAROXETINE ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, informez-en votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- vision trouble;
- constipation;
- diarrhée;
- étourdissements;
- somnolence;
- sécheresse de la bouche;
- agitation;
- maux de tête;

- perte d'appétit;
- nausées/vomissements;
- nervosité;
- problèmes sexuels (diminution du désir sexuel, des performances et de la satisfaction sexuelles, et également susceptible d'entraîner d'autres réductions pouvant se poursuivre après l'arrêt du traitement);
- éruption cutanée ou urticaire seule;
- 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 le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Pupilles dilatées		✓	
Hallucinations : voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles.		✓	
Rétention urinaire (incapacité à uriner ou à vider la vessie) : douleur. Incontinence urinaire (fuite involontaire d'urine).		✓	
Pupilles dilatées		✓	
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissements, sensation de « tête légère » ou perte de conscience lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout.		✓	
Manie : humeur euphorique ou irritable, réduction du besoin de dormir, idées qui se bousculent, pensées et comportements hyperactifs.		✓	
Œdème : enflure des mains, des chevilles ou des pieds.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Crises convulsives (convulsions) : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience.			✓
Incontinence urinaire (fuite involontaire d'urine).		✓	
Rétention urinaire (incapacité à uriner ou à vider la vessie) : douleur.		✓	
RARE			
Akathisie (un type de trouble du mouvement) : agitation, incapacité de rester assis ou debout sans bouger.		✓	
Glaucome à angle fermé (affection oculaire qui peut causer des lésions au nerf optique) : augmentation de la pression dans les yeux, douleur subite dans l'œil, douleur aux yeux et à la tête, enflure ou rougeur à l'intérieur ou autour des yeux, vision brouillée ou trouble, perte soudaine de la vue.			✓
Saignement gastro-intestinal (saignements dans l'estomac ou les intestins) : sang dans les vomissements ou les selles, selles noires et goudronneuses.			✓
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : fatigue, faiblesse, contractions musculaires, confusion avec muscles douloureux, raides ou non coordonnés.		✓	
Trouble hépatique : nausées, vomissements, perte d'appétit avec démangeaisons, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée.		✓	
Photosensibilité (sensibilité au soleil) : peau rouge qui démange lorsqu'elle est exposée aux rayons du soleil.	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Thrombopénie (faible taux de plaquettes) : ecchymoses (bleus) ou saignement inhabituel au niveau de la peau ou ailleurs, saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse.		✓	
TRÈS RARE			
Réactions allergiques graves : éruptions cutanées rouges et bosselées, urticaire, démangeaisons, enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge, difficultés respiratoires, respiration sifflante, essoufflement, éruptions cutanées, collapsus ou perte de conscience.			✓
Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe) : toute combinaison de démangeaisons et d'éruptions cutanées, de rougeurs, de cloques et de desquamation de la peau ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, accompagnée de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures, d'enflure des ganglions, de douleurs articulaires, de jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, d'urine foncée.			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Changements dans les sentiments ou le comportement : colère, anxiété ou pensées violentes.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
<p>Augmentation de la prolactine (une hormone) :</p> <p>Chez les femmes : gêne au niveau des seins, écoulement de lait des seins, absence de menstruations ou autres problèmes liés au cycle menstruel.</p> <p>Chez les hommes : diminution de la pilosité corporelle et faciale, gonflement des seins, écoulement de lait des seins, difficulté à obtenir ou à maintenir une érection ou autre dysfonctionnement sexuel.</p>		✓	
<p>Troubles menstruels : menstruations avec saignements abondants, saignements entre les menstruations et absence de menstruations.</p>		✓	
<p>Syndrome des jambes sans repos : envie irrépressible de bouger les jambes.</p>		✓	
<p>Toxicité sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques : une combinaison de la plupart ou de la totalité des symptômes suivants : confusion, agitation, transpiration, tremblements, frissons, forte fièvre, hallucinations, secousses musculaires soudaines, raideur musculaire, grande agitation ou irritabilité, battements cardiaques rapides. La gravité des symptômes peut augmenter, menant à une perte de conscience.</p>			✓
<p>Pensées ou actions visant à se faire du mal ou à se tuer.</p>			✓
<p>Mouvements incontrôlables du corps ou du visage.</p>		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodes qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé :

- en consultant 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 obtenir de l'information sur la façon de déclarer les effets indésirables en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

Entreposage :

- Conservez le produit à la température ambiante (de 15 à 30 °C), à l'abri de l'humidité.
- Gardez le contenant hermétiquement fermé.
- Si votre professionnel de la santé vous dit de cesser la prise d'APO-PAROXETINE, veuillez rapporter les comprimés restants à votre pharmacien.
- Il se pourrait que vous ayez besoin de lire la notice d'emballage à nouveau. Ne la jetez donc pas avant d'avoir fini votre traitement.
- Gardez le produit hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-PAROXETINE :

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient le présent dépliant « Renseignements sur le médicament destinés aux patients ») en consultant le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant (<https://www.apotex.com/products/ca/fr/default.asp>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario), M9L 1T9.

Date de révision : 9 novembre 2022