

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

<sup>Pr</sup>**AG-Paroxetine Tablets**

Comprimés de paroxétine

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

USP

Inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine

Angita Pharma Inc.  
1310, rue Nobel  
Boucherville, Québec  
J4B 5H3, Canada

Date de l'autorisation initiale :  
7 janvier 2021

Date de révision :  
21 juin 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 275965

## MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Section	Date
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire	2023-06
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique	2023-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire	2023-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique	2023-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique	2023-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes	2023-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	2023-05
2 CONTRE-INDICATIONS	2023-05

## TABLE DES MATIÈRES

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

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

<b>7</b>	<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>12</b>
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
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>23</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables .....	23
8.2	Effets indésirables observés dans les études cliniques.....	24
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	31
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	31
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives.....	34
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	34
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>35</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves .....	35
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	36
9.3	Interactions médicament-comportement .....	36
9.4	Interactions médicament-médicament .....	36
9.5	Interactions médicament-aliment .....	46
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	46
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire .....	46
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>46</b>
10.1	Mode d'action .....	46
10.2	Pharmacodynamie.....	46
10.3	Pharmacocinétique.....	46
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>49</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>49</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>50</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>50</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>51</b>

14.1	Essais cliniques par indication .....	51
	Trouble dépressif majeur .....	51
	Trouble obsessionnel-compulsif .....	52
	Trouble panique (avec ou sans agoraphobie) .....	52
	Phobie sociale (trouble de l'anxiété sociale).....	52
	Anxiété généralisée .....	53
	État de stress post-traumatique (ESPT) .....	53
14.2	<u>Études de biodisponibilité comparatives</u> .....	54
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE</b> .....	<b>55</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE</b> .....	<b>55</b>
<b>17</b>	<b><u>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN</u></b> .....	<b>58</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS</b> .....	<b>59</b>

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

### **1 INDICATIONS**

AG-Paroxetine Tablets (chlorhydrate de paroxétine) est indiqué chez l'adulte pour le traitement symptomatique des troubles suivants :

- **Trouble dépressif majeur (TDM)**
- **Trouble obsessionnel-compulsif (TOC)**
- **Trouble panique (avec ou sans agoraphobie)**
- **Phobie sociale (trouble de l'anxiété sociale)**
- **Anxiété généralisée**
- **État de stress post-traumatique (ESPT)**

#### **Emploi à long terme de AG-Paroxetine Tablets :**

Des études cliniques ont montré que la poursuite du traitement par Chlorhydrate de paroxétine chez les patients souffrant d'un trouble dépressif modéré ou modérément sévère est efficace pendant au moins six mois (voir la section [14.1 Essais cliniques par indication, Trouble dépressif majeur](#)).

L'efficacité de Chlorhydrate de paroxétine dans le traitement à long terme (c.-à-d. pendant plus de 8 semaines dans le cas de l'anxiété généralisée et plus de 12 semaines pour les autres indications) n'a pas encore été établie dans des études contrôlées portant sur le TOC, le trouble panique, la phobie sociale, l'anxiété généralisée et l'état de stress post-traumatique. Par conséquent, le professionnel de la santé qui décide de prescrire AG-Paroxetine Tablets pour ces indications pendant une période prolongée doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du médicament chez chaque patient (voir la section [4.1 Considérations posologiques](#)).

#### **1.1 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible avec la survenue de modifications comportementales et émotionnelles, y compris l'automutilation et 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants](#)).

#### **1.2 Personnes âgées**

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

## 2 CONTRE-INDICATIONS

AG-Paroxetine Tablets (chlorhydrate de paroxétine) est contre-indiqué dans les cas suivants :

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

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

### Mises en garde et précautions importantes

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

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

#### Généralités

- AG-Paroxetine Tablets n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.
- La paroxétine ne doit être utilisée pendant la grossesse que dans la mesure où les bienfaits l'emportent sur les risques, particulièrement au cours du troisième trimestre puisqu'il peut y avoir des conséquences sur la santé du nouveau-né (voir les sections [4.2](#)

[Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

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

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

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

## **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**

### **Dépression**

- **Posologie usuelle pour adultes** : On doit commencer l’administration de AG-Paroxetine Tablets à raison de 20 mg par jour. Pour la plupart des patients, cette dose de 20 mg constitue aussi la dose optimale. L’effet thérapeutique peut ne se manifester que la troisième ou la quatrième semaine de traitement.
- **Éventail des doses** : L’augmentation graduelle de la dose jusqu’à 40 mg par jour peut être envisagée chez les patients qui ne répondent pas suffisamment à la posologie de 20 mg par jour. La dose quotidienne maximale recommandée est de 50 mg.

### **Trouble obsessionnel-compulsif**

- **Posologie usuelle pour adultes** : On doit commencer l’administration de AG-

Paroxetine Tablets à raison de 20 mg par jour. La dose recommandée de AG-Paroxetine Tablets pour le traitement du TOC est de 40 mg par jour.

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

#### **Trouble panique**

- **Posologie usuelle pour adultes** : On recommande de commencer l'administration de AG-Paroxetine Tablets à raison de 10 mg par jour dans le traitement du trouble panique. La dose recommandée de AG-Paroxetine Tablets pour le traitement du trouble panique est de 40 mg par jour.
- **Éventail des doses** : L'augmentation graduelle de la dose peut être envisagée chez les patients qui ne répondent pas suffisamment à la posologie de 40 mg par jour. La dose quotidienne maximale recommandée est de 60 mg.

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

- **Posologie usuelle pour adultes** : La posologie initiale recommandée est de 20 mg par jour. Aucun lien entre la dose et le résultat thérapeutique n'a été clairement démontré à des doses supérieures à la plage de 20 à 60 mg par jour.
- **Éventail des doses** : L'augmentation graduelle de la dose quotidienne, par paliers de 10 mg, peut être envisagée chez les patients qui ne répondent pas suffisamment à la posologie de 20 mg par jour. La dose quotidienne maximale est de 50 mg.

#### **Anxiété généralisée**

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

#### **État de stress post-traumatique**

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

#### **Modifications posologiques**

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

#### **Traitement d'entretien**

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



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

Une évaluation systématique a montré que l'efficacité du chlorhydrate de paroxétine était maintenue sur une période d'au moins 6 mois à des doses moyennes d'environ 30 mg (voir la section [14.1 Essais cliniques par indication, Trouble dépressif majeur](#)).

### **Arrêt du traitement**

Des symptômes associés à l'arrêt du traitement par Chlorhydrate de paroxétine ont été signalés dans les essais cliniques et les rapports de pharmacovigilance. Il convient de surveiller les patients qui cessent leur traitement, de façon à déceler ces symptômes ou d'autres, indépendamment de l'indication pour laquelle on a prescrit AG-Paroxetine Tablets (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt du traitement par AG-Paroxetine Tablets](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés à l'arrêt du traitement \[ou lors de la réduction de la dose\]](#)).

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

### **Populations particulières**

Pour toutes les indications :

- **Enfants (< 18 ans)** : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible avec la survenue de modifications comportementales et émotionnelles, y compris l'automutilation](#)).
- **Personnes âgées (> 65 ans)** : L'administration de Chlorhydrate de paroxétine aux personnes âgées est associée à une élévation des concentrations plasmatiques et à une prolongation de la demi-vie d'élimination comparativement aux adultes plus jeunes (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). La posologie de départ de AG-Paroxetine Tablets recommandée est de 10 mg par jour chez les personnes âgées et/ou affaiblies. On pourra augmenter la posologie dans les cas où cela est indiqué. La posologie maximale est de 40 mg par jour.
- **Insuffisance rénale ou hépatique** : AG-Paroxetine Tablets doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une atteinte rénale ou hépatique. La posologie de départ recommandée est de 10 mg par jour chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique ou rénal significatif sur le plan clinique. La posologie maximale est de 40 mg par jour (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

- **Femmes enceintes** : Des études épidémiologiques sur l'issue de la grossesse de femmes ayant pris des antidépresseurs durant le premier trimestre font état d'un risque accru de malformations congénitales, particulièrement de nature cardiovasculaire (p. ex., communications interventriculaires et communications interauriculaires), associées à l'emploi de la paroxétine. Si une patiente devient enceinte pendant qu'elle prend AG-Paroxetine Tablets, elle doit être informée du risque actuellement estimé que court l'enfant à naître (voir la section [7.1 Populations particulières](#)) et on doit envisager de recourir à d'autres options thérapeutiques. Le professionnel de la santé doit poursuivre le traitement par AG-Paroxetine Tablets chez une patiente donnée seulement si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques éventuels. Chez les femmes qui veulent devenir enceintes ou qui en sont au premier trimestre de leur grossesse, on doit envisager d'amorcer un traitement par la paroxétine seulement après avoir examiné les autres options thérapeutiques (voir la section [7.1 Populations particulières](#)).

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

#### 4.4 Administration

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

#### 4.5 Dose omise

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

### 5 SURDOSAGE

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

#### Symptômes

**Les effets indésirables le plus couramment signalés après un surdosage de paroxétine seulement comprennent les suivants** : somnolence, nausées, tremblements, étourdissements, vomissements, diarrhée, agitation, agression, anxiété, état de confusion, céphalées, fatigue, insomnie, tachycardie, hyperhidrose, mydriase, convulsions, paresthésies, syndrome

sérotoninergique, fièvre, changements de la tension artérielle, contractions musculaires involontaires et perte de conscience. Il convient de noter que, dans certains cas, les patients pourraient avoir consommé de l'alcool en plus de prendre une surdose de paroxétine. **Certains de ces symptômes peuvent également être observés lors de l'usage clinique.**

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

### Traitement

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

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

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

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

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

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

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations et composition

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
-----------------------	---	----------------------------

Orale	Comprimé 10 mg 20 mg 30 mg	dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique NF, hydroxypropylméthylcellulose, Phosphate dicalcique dihydraté USP, poly(éthylène glycol), polysorbate 80, stéarate de magnésium NF, ainsi que l'un ou plusieurs des ingrédients suivants : laque d'aluminium D&C rouge n° 30, laque d'aluminium D&C jaune n° 10, laque d'aluminium FD&C bleu n° 2, laque d'aluminium FD&C jaune n° 6
-------	-------------------------------------	---

### Description :

AG-Paroxetine Tablets 10 mg sont des comprimés pelliculés à libération immédiate, de couleur jaune, de forme ovale, biconvexes, portant l'inscription «PA» gravée sur une face et «1» et «0» sur l'une ou l'autre des lignes de score de l'autre côté du comprimé.

AG-Paroxetine Tablets 20 mg sont des comprimés pelliculés à libération immédiate, de couleur rose, de forme ovale, biconvexes, portant l'inscription «PA» gravée sur une face et «2» et «0» sur l'une ou l'autre des lignes de score de l'autre côté du comprimé.

AG-Paroxetine Tablets 30 mg sont des comprimés pelliculés à libération immédiate, de couleur bleue, de forme ovale, biconvexes, portant l'inscription «PA» gravée sur une face et «30» sur l'autre face.

### Emballage :

Le produit est offert en :

10 mg - Bouteilles de 30 et 100 comprimés

20 mg - Bouteilles de 30, 100 ou 500 comprimés

30 mg - Bouteilles de 30 et 100 comprimés

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

- **Arrêt du traitement par AG-Paroxetine Tablets**

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

En cas d'arrêt du traitement, quelle que soit l'indication pour laquelle AG-Paroxetine Tablets avait été prescrit, il convient de surveiller les patients à la recherche de symptômes qui peuvent alors survenir (p. ex., étourdissements, troubles du sommeil incluant rêves anormaux, perturbations sensorielles [y compris paresthésies et sensations de choc

électrique et acouphènes], agitation, anxiété, céphalées, tremblements, confusion, diarrhée, nausées, vomissements et transpiration) ou autres symptômes qui pourraient être significatifs sur le plan clinique (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés à l'arrêt du traitement \[ou lors de la réduction de la dose\]](#)). On recommande de réduire la dose graduellement si possible plutôt que de cesser brusquement la prise du médicament. Si des symptômes intolérables surviennent après une baisse de la dose ou l'arrêt du traitement, on doit rajuster le retrait graduel du médicament en fonction de la réponse clinique du patient (voir les sections [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Risque d'efficacité réduite du tamoxifène administré en association avec un ISRS, y compris AG-Paroxetine Tablets**

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

- **Maladies concomitantes**

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

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

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

### **Cardiovasculaire**

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

- **Prolongation de l'intervalle QT**

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

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

### **Dépendance/tolérance**

Chlorhydrate de paroxétine n'a pas fait l'objet d'études systématiques sur l'animal ou chez l'humain, au regard du risque d'abus, de tolérance ou de dépendance physique. Le professionnel de la santé doit évaluer soigneusement les antécédents de toxicomanie des patients et, le cas échéant, suivre de près les signes d'une mauvaise utilisation ou d'une surutilisation de AG-Paroxetine Tablets.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

### **Endocrinien/métabolisme**

- **Élévation des taux sériques de cholestérol**

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

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

### **Hématologique**

- **Saignement anormal**

Les ISRS et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), y compris AG-Paroxetine Tablets, peuvent accroître le risque de saignement en altérant l'agrégation plaquettaire. L'emploi concomitant d'acide acétylsalicylique (AAS), d'anti-

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

On doit mettre en garde les patients au sujet du risque de saignement associé à l'emploi concomitant de AG-Paroxetine Tablets et d'AINS, d'AAS ou d'autres médicaments pouvant agir sur la coagulation (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament, Médicaments ayant un effet sur la fonction plaquettaire](#)). La prudence est de mise chez les patients qui ont des antécédents de troubles hémorragiques ou qui présentent des affections les y prédisposant (p. ex., thrombocytopénie ou troubles de la coagulation).

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

- **Atteinte hépatique**

Selon les études sur les paramètres pharmacocinétiques de AG-Paroxetine Tablets, une demi-vie d'élimination prolongée et des concentrations plasmatiques accrues sont à prévoir chez les patients présentant une atteinte hépatique importante sur le plan clinique. L'administration de AG-Paroxetine Tablets chez de tels patients commande donc la prudence et le recours à une faible posologie (voir les sections [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Populations particulières](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique](#)).

### **Immunitaire**

- **Hypersensibilité**

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

### **Surveillance et tests de laboratoire**

- **Élévation des taux sériques de cholestérol**

Parmi les participants à des études cliniques contrôlées par placebo chez lesquels on avait obtenu des mesures avant et pendant le traitement, on a enregistré par rapport aux valeurs initiales une hausse des taux sériques de cholestérol de 45 mg/dL ou plus chez 6,6 % des patients sous paroxétine comparativement à 2,6 % des patients sous placebo (voir les sections [8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologique, biochimiques et autres données quantitatives, Changements dans les tests de laboratoire – Cholestérol](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#),

## Endocrinien/métabolisme).

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

## Musculo-squelettique

- **Risque de fractures**

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

## Neurologique

- **Épilepsie**

À l'exemple d'autres antidépresseurs, AG-Paroxetine Tablets doit être employé avec prudence chez les patients épileptiques.

- **Convulsions**

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

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

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

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



sérotoninergique :

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

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

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

### **Ophtalmologique**

- **Glaucome à angle fermé**

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

### **Psychiatrique**

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

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

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

Adultes, enfants et adolescents : données supplémentaires

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

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

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

#### • **Risque de suicide**

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

La coexistence de la dépression et d'autres troubles psychiatriques a été bien établie. Par conséquent, il convient de prendre les mêmes précautions dans le traitement de la dépression que dans le traitement des patients atteints d'autres troubles psychiatriques

(voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible avec la survenue de modifications comportementales et émotionnelles, y compris l'automutilation](#)).

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

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

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

- **Électroconvulsivothérapie (ECT)**

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

## Rénal

- **Hyponatrémie**

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

- **Atteinte rénale**

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

## Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

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

- **Fonction sexuelle**

Les ISRS peuvent causer des symptômes de dysfonction sexuelle (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Dysfonction sexuelle associée aux ISRS chez les hommes et les femmes](#)). On doit informer les patients que des cas de dysfonction sexuelle prolongée où les symptômes ont persisté malgré l'arrêt du traitement ont été signalés chez des patients traités par un ISRS.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

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

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

#### **Pendant le traitement par AG-Paroxetine Tablets – femmes enceintes ou prévoyant le devenir**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

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

### 7.1.3 Enfants

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

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

### 7.1.4 Personnes âgées

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

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

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

#### Effets indésirables fréquemment

#### observés

Les effets indésirables associés à l'emploi de Chlorhydrate de paroxétine le plus fréquemment observés

dans les essais cliniques, mais dont la fréquence n'est pas équivalente chez les témoins traités par placebo sont les suivants : nausées, somnolence, transpiration, tremblements, asthénie, étourdissements, sécheresse de la bouche, insomnie, constipation, diarrhée, diminution de l'appétit et troubles sexuels chez l'homme (voir le [Tableau 2](#) et le [Tableau 3](#)).

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

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

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

- **Essais cliniques**

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

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

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

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

d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine.

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

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

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament.

Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

### **Fréquence dans les essais cliniques comparatifs**

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

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

Le [Tableau 2](#) présente les effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 1 % dans les essais de courte durée (6 semaines), à doses variables (de 20 à 50 mg/jour), contrôlés par placebo, réalisés chez des patients atteints de dépression. (Il y a eu aussi une étude à doses fixes, contrôlée par placebo, à laquelle 460 sujets ont participé.)

Le [Tableau 3](#) présente les effets indésirables qui se sont produits à une fréquence de 2 % ou plus chez les sujets traités par Chlorhydrate de paroxétine qui ont soit participé à des essais de 12 semaines sur le TOC (de 20 à 60 mg par jour), à des études de 10 à 12 semaines sur le trouble panique (de 10 à 60 mg par jour), à des essais de 12 semaines sur la phobie sociale (de 20 à 50 mg par jour), à des études de 8 semaines sur l'anxiété généralisée (de 10 à 50 mg/jour) ou à des essais de 12 semaines sur l'état de stress post-traumatique (de 20 à 50 mg par jour). Tous ces essais étaient contrôlés par placebo.

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



fréquence des effets indésirables dans la population étudiée. Les effets indésirables signalés ont été classés selon une terminologie fondée sur le dictionnaire COSTART pour ce qui est des essais sur la dépression et sur l'ADECS (dictionnaire COSTART modifié) en ce qui a trait aux essais sur le TOC et le trouble panique.

**Tableau 2 Effets indésirables survenus pendant le traitement chez des patients atteints de dépression dans des essais cliniques contrôlés de courte durée portant sur l'emploi de doses variables<sup>1</sup>**

Système ou appareil	Terme privilégié	Paroxétine (n = 421)	Placebo (n = 421)
<b>Organisme en général</b>	Céphalées	17,6 %	17,3 %
	Asthénie	15,0 %	5,9 %
	Douleur abdominale	3,1 %	4,0 %
	Fièvre	1,7 %	1,7 %
	Douleur thoracique	1,4 %	2,1 %
	Traumatisme	1,4 %	0,5 %
	Mal de dos	1,2 %	2,4 %
<b>Appareil cardiovasculaire</b>	Palpitation	2,9 %	1,4 %
	Vasodilatation	2,6 %	0,7 %
	Hypotension orthostatique	1,2 %	0,5 %
<b>Peau et annexes cutanées</b>	Transpiration	11,2 %	2,4 %
	Éruption	1,7 %	0,7 %
<b>Appareil digestif</b>	Nausées	25,7 %	9,3 %
	Sécheresse de la bouche	18,1 %	12,1 %
	Constipation	13,8 %	8,6 %
	Diarrhée	11,6 %	7,6 %
	Diminution de l'appétit	6,4 %	1,9 %
	Flatulence	4,0 %	1,7 %
	Vomissements	2,4 %	1,7 %
	Trouble oropharyngien <sup>2</sup>	2,1 %	0,0 %
	Dyspepsie	1,9 %	1,0 %
Augmentation de l'appétit	1,4 %	0,5 %	
<b>Appareil locomoteur</b>	Myopathie	2,4 %	1,4 %
	Myalgie	1,7 %	0,7 %
	Myasthénie	1,4 %	0,2 %
<b>Système nerveux</b>	Somnolence	23,3 %	9,0 %
	Étourdissements	13,3 %	5,5 %
	Insomnie	13,3 %	6,2 %
	Tremblements	8,3 %	1,9 %
	Nervosité	5,2 %	2,6 %
	Anxiété	5,0 %	2,9 %
	Paresthésies	3,8 %	1,7 %
	Baisse de la libido	3,3 %	0,0 %
	Agitation	2,1 %	1,9 %

	Sensation d'être drogué	1,7 %	0,7 %
	Myoclonie	1,4 %	0,7 %
	Stimulation du SNC	1,2 %	3,6 %
	Confusion	1,2 %	0,2 %
<b>Appareil respiratoire</b>	Trouble respiratoire <sup>3</sup>	5,9 %	6,4 %
	Bâillements	3,8 %	0,0 %
	Pharyngite	2,1 %	2,9 %

**Tableau 2 (suite) Effets indésirables survenus pendant le traitement chez des patients atteints de dépression dans des essais cliniques contrôlés de courte durée portant sur l'emploi de doses variables<sup>1</sup>**

Système ou appareil	Terme privilégié	Paroxétine (n = 421)	Placebo (n = 421)
<b>Appareil sensoriel</b>	Vue brouillée	3,6 %	1,4 %
	Dysgueusie	2,4 %	0,2 %
<b>Appareil génito-urinaire</b>	*Éjaculation anormale <sup>+</sup>	12,9 %	0,0 %
	*Troubles génitaux masculins <sup>4</sup>	8,0 %	0,0 %
	Pollakiurie	3,1 %	0,7 %
	Troubles mictionnels <sup>5</sup>	2,9 %	0,2 %
	*Impuissance	2,5 %	0,5 %
	*Troubles génitaux féminins <sup>6</sup>	1,8 %	0,0 %

<sup>1</sup> Comprend les effets indésirables signalés par au moins 1 % des patients traités par chlorhydrate de paroxétine.

\* Pourcentage corrigé pour tenir compte du sexe. Placebo : hommes, n = 206, femmes, n = 215. Paroxétine : hommes, n = 201 femmes, n = 220.

+ Surtout un retard de l'éjaculation. Dans un essai à doses fixes portant sur la paroxétine, la fréquence des troubles d'éjaculation chez les hommes prenant 20 mg de paroxétine par jour a été de 6,5 % (3/46) vs 0 % (0/23) dans le groupe placebo.

<sup>2</sup> Comprend surtout la sensation de boule dans la gorge et de constriction dans la gorge.

<sup>3</sup> Comprend surtout les symptômes du rhume ou les infections des voies respiratoires supérieures.

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

<sup>5</sup> Comprend la miction difficile et le retard de la miction.

<sup>6</sup> Comprend l'anorgasmie et la difficulté à atteindre un orgasme.

**Tableau 3 Effets indésirables survenus pendant le traitement dans les essais contrôlés menés chez des patients atteints du trouble obsessionnel-compulsif, du trouble panique, de la phobie sociale, de l'anxiété généralisée et de l'état de stress post-traumatique<sup>1</sup>**

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

Baisse de la libido	7,2 %	3,8 %	8,5 %	1,2 %	11,5 %	0,9 %	9,4 %	1,5 %	5,2 %	1,8 %
Anxiété	4,1 %	6,8 %	4,5 %	4,0 %	4,7 %	4,1 %	1,6 %	0,9 %	3,8 %	4,0 %
Rêves anormaux	3,9 %	1,1 %	2,8 %	3,4 %	1,9 %	1,5 %	0,5 %	1,1 %	2,5 %	1,6 %
Myoclonie	3,3 %	0,4 %	3,2 %	1,5 %	2,1 %	0,9 %	1,6 %	0,6 %	1,0 %	0,6 %
Difficulté à se concentrer	2,8 %	1,5 %	1,1 %	0,9 %	3,5 %	0,6 %	1,1 %	0,6 %	1,5 %	1,0 %
Dépersonnalisation	2,6 %	0,4 %	1,7 %	2,2 %	0,7 %	0,9 %	0,7 %	0,0 %	0,9 %	0,2 %
Amnésie	2,2 %	1,1 %	0,6 %	0,0 %	0,5 %	0,3 %	0,4 %	0,6 %	1,3 %	1,0 %
Hyperkinésie	2,2 %	1,5 %	0,9 %	0,9 %	1,2 %	0,0 %	0,8 %	0,0 %	1,3 %	0,2 %
Agitation	1,7 %	2,3 %	4,7 %	3,7 %	2,6 %	0,9 %	1,8 %	1,1 %	1,9 %	3,2 %

**Tableau 3 (suite) Effets indésirables survenus pendant le traitement dans les essais contrôlés menés chez des patients atteints du trouble obsessionnel-compulsif, du trouble panique, de la phobie sociale, de l'anxiété généralisée et de l'état de stress post-traumatique<sup>1</sup>**

Système ou appareil	Terme privilégié	Trouble obsessionnel-compulsif		Trouble panique		Phobie sociale		Anxiété généralisée		État de stress post-traumatique	
		AG-Paroxétine Tablets (n = 542)	Placebo (n = 265)	AG-Paroxétine Tablets (n = 469)	Placebo (n = 324)	AG-Paroxétine Tablets (n = 425)	Placebo (n = 339)	AG-Paroxétine Tablets (n = 735)	Placebo (n = 529)	AG-Paroxétine Tablets (n = 676)	Placebo (n = 504)
<b>Appareil respiratoire</b>	Pharyngite	3,7 %	4,9 %	3,2 %	3,1 %	3,8 %	2,1 %	2,3 %	2,1 %	2,4 %	2,2 %
	Rhinite	1,5 %	3,4 %	2,6 %	0,3 %	1,2 %	3,2 %	1,5 %	1,1 %	1,0 %	2,0 %
	Sinusite	1,5 %	4,9 %	5,8 %	4,6 %	2,1 %	2,4 %	3,5 %	3,4 %	3,8 %	4,4 %
	Bâillements	1,7 %	0,4 %	1,9 %	0,0 %	4,9 %	0,3 %	4,2 %	0,2 %	2,1 %	0,2 %
	Toux accrue	1,1 %	1,9 %	2,3 %	1,5 %	0,7 %	0,9 %	0,8 %	0,8 %	1,2 %	0,6 %
	Troubles respiratoires <sup>1</sup>	-	-	-	-	-	-	6,8 %	5,1 %	3,3 %	1,0 %
<b>Appareil sensoriel</b>	Vue anormale	3,7 %	2,3 %	3,0 %	2,8 %	4,0 %	0,3 %	2,2 %	0,6 %	0,3 %	0,0 %
	Dysgueusie	2,0 %	0,0 %	1,1 %	0,6 %	0,7 %	0,6 %	0,7 %	0,8 %	0,7 %	0,8 %
<b>Appareil génito-urinaire</b>	Éjaculation anormale <sup>2</sup>	23,3 %	1,3 %	20,5 %	0,9 %	27,6 %	1,1 %	24,7 %	2,0 %	12,6 %	1,6 %
	Dysménorrhée <sup>2</sup>	1,4 %	1,9 %	2,0 %	2,3 %	4,6 %	4,4 %	1,3 %	1,2 %	1,6 %	1,3 %
	Impuissance <sup>2</sup>	8,2 %	1,3 %	5,4 %	0,0 %	5,3 %	1,1 %	4,2 %	3,0 %	9,2 %	0,5 %
	Troubles génitaux féminins <sup>2,3</sup>	3,3 %	0,0 %	8,9 %	0,5 %	8,6 %	0,6 %	4,4 %	0,6 %	4,8 %	0,6 %
	Pollakiurie	3,3 %	1,1 %	2,1 %	0,3 %	1,6 %	1,8 %	1,0 %	0,6 %	1,0 %	0,2 %
	Troubles mictionnels	3,3 %	0,4 %	0,4 %	0,3 %	1,9 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,6 %	0,0 %
	Infection des voies urinaires	1,5 %	1,1 %	2,1 %	1,2 %	0,2 %	1,2 %	1,2 %	1,1 %	0,6 %	0,8 %

1. Comprend les effets indésirables signalés par au moins 2 % des patients traités par chlorhydrate de paroxétine pour le TOC, le trouble panique, la phobie sociale, l'anxiété généralisée ou l'état de stress post-traumatique, sauf les effets suivants qui sont survenus aussi ou plus souvent avec le placebo qu'avec chlorhydrate de paroxétine:

[TOC] dépression, paresthésies et troubles respiratoires; [Trouble panique] syndrome grippal, dépression, paresthésies et troubles respiratoires; [Phobie sociale] dépression et troubles respiratoires; [Anxiété généralisée] sans objet; [État de stress post-traumatique] dépression, troubles respiratoires.

2. Fréquence corrigée pour tenir compte du sexe.

**TOC :**

Placebo : hommes, n = 158; femmes, n = 107  
Paroxétine : hommes, n = 330; femmes, n = 212

**TROUBLE PANIQUE :**

Placebo : hommes, n = 111; femmes, n = 213  
Paroxétine : hommes, n = 166;

**PHOBIE SOCIALE :** femmes, n = 303  
 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 associée aux ISRS chez les hommes et les femmes**

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

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

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

Le [Tableau 4](#) ci-dessous présente la plage des fréquences des effets indésirables d'ordre sexuel signalées chez les hommes et les femmes ayant participé à des essais cliniques contrôlés par placebo et regroupant plus de 3 200 patients atteints du trouble dépressif majeur, du trouble obsessionnel-compulsif, du trouble panique, de la phobie sociale, de l'anxiété généralisée ou de l'état de stress post- traumatique.

**Tableau 4** Fréquence des effets indésirables d'ordre sexuel dans les essais cliniques contrôlés

	Chlorhydrate de paroxétine	Placebo
<b>n (hommes)</b>	<b>1 446</b>	<b>1 042</b>
Baisse de la libido	6-15 %	0-5 %
Trouble éjaculatoire	13-28 %	0-2 %
Impuissance	2-9 %	0-3 %

<b>n (femmes)</b>	<b>1 822</b>	<b>1 340</b>
Baisse de la libido	0-9 %	0-2 %
Trouble orgasmique	2-9 %	0-1 %

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

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

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

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

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

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

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

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

Dans les énumérations qui suivent, on a eu recours à une terminologie basée sur le dictionnaire COSTART ou sur une modification de ce dictionnaire pour classer les effets indésirables signalés. Les fréquences indiquées représentent donc la proportion des 4 126, des 542, des 469, des 522, des 735 et des 676 sujets qui ont été traités par chlorhydrate de paroxétine lors d'essais cliniques portant sur la dépression, le TOC, le trouble panique, la phobie sociale, l'anxiété généralisée et l'état de stress post-traumatique respectivement et qui

ont connu un effet du type précisé au moins une fois pendant qu'ils prenaient ce médicament. Les effets sont, de plus, classés par appareil ou système et énumérés par ordre décroissant de fréquence selon les définitions suivantes : les effets indésirables fréquents sont survenus à une ou plusieurs reprises chez au moins 1 sujet sur 100; les effets indésirables peu fréquents sont survenus chez moins de 1 sujet sur 100 mais chez au moins un sujet sur 1 000; les effets indésirables rares sont survenus chez moins de 1 sujet sur 1 000.

Ont été inclus tous les effets indésirables, sauf ceux qui figurent déjà dans le [Tableau 2](#) et le [Tableau 3](#), ceux dont la généralité des termes était telle qu'ils n'auraient donné aucun élément utile d'information et ceux dont la cause médicamenteuse était peu probable. Fait important à souligner, même si les effets indésirables se sont manifestés pendant le traitement par chlorhydrate de paroxétine, ils n'étaient pas nécessairement causés par ce médicament.

### Organisme en général

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

### Appareil cardiovasculaire

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

### Peau et annexes cutanées

- **Effets fréquents** : prurit.
- **Effets peu fréquents** : acné, alopecie, ecchymose, eczéma, furonculose, herpès, peau sèche, urticaire.
- **Effets rares** : changement de couleur de la peau, dermite de contact, dermite exfoliatrice, éruption maculo-papuleuse, érythème noueux, hypertrophie cutanée, œdème de Quincke, photosensibilité, réduction de la transpiration, ulcère cutané, zona.
- **Effets très rares** : réactions indésirables cutanées sévères (y compris érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse nécrosante suraiguë).

### Appareil endocrinien

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



## Appareil digestif

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

## Sang et lymphes

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

## Troubles du système immunitaire

- **Effets très rares** : réactions allergiques sévères (y compris réactions anaphylactoïdes et œdème de Quincke).

## Métabolisme et nutrition

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

## Appareil locomoteur

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

## Système nerveux

- **Effets fréquents** : dépression, difficultés de concentration, labilité émotionnelle, stimulation du SNC, vertige.
- **Effets peu fréquents** : abus d'alcool, akinésie, amnésie, anomalies de la pensée, ataxie, convulsion, dépersonnalisation, hallucinations, hyperkinésie, hypertonie, hypoesthésie, manque d'émotions, mauvaise coordination, réaction maniaque, réaction paranoïde.
- **Effets rares** : anomalies électroencéphalographiques, augmentation de la libido,

confusion, crise de grand mal, délire, démarche anormale, dépression psychotique, diplopie, dysarthrie, dyskinésie, dystonie, euphorie, fasciculations, hostilité, hyperalgie, hypokinésie, hystérie, idées délirantes, méningite, mouvements choréo-athétosiques, myélite, neuropathie, névralgie, nystagmus, œdème cérébral, paresthésie péri-buccale, pharmacodépendance, psychose, réaction antisociale, réaction maniaco-dépressive, réflexes amplifiés, stupeur, syndrome de sevrage, torticolis.

### Appareil respiratoire

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

### Appareil sensoriel

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

### Appareil génito-urinaire

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

\* Fréquence corrigée en tenant compte du sexe.

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

### Changements dans les tests de laboratoire – Cholestérol

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

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

45 mg/dL ou plus ont été enregistrées chez 6,6 % des patients sous paroxétine comparativement à 2,6 % des patients sous placebo.

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

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

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

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

**L'emploi de AG-Paroxetine Tablets avec les agents suivants est contre-indiqué :**

- **Inhibiteurs de la monoamine oxydase :** L'utilisation conjointe de AG-Paroxetine Tablets et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) [y compris le linézolide, un antibiotique qui est un IMAO réversible non sélectif, et le chlorure de méthylthionium (bleu de méthylène)] est contre-indiquée en raison du risque de réactions graves dont les manifestations ressemblent à celles du syndrome sérotoninergique ou du syndrome malin des neuroleptiques.

- **Thioridazine** : Le traitement par la thioridazine seule entraîne une prolongation de l'intervalle QTc, ce qui se traduit par des arythmies ventriculaires graves, comme des arythmies de type torsades de pointes, et la mort subite. Cet effet semble être dépendant de la dose et il a été démontré que chlorhydrate de paroxétine augmente les concentrations plasmatiques de la thioridazine.
  - **Pimozide** : Il a été démontré que chlorhydrate de paroxétine augmente les concentrations plasmatiques du pimozide. L'élévation de la concentration sanguine du pimozide peut causer une prolongation de l'intervalle QT et des arythmies sévères, y compris des torsades de pointes.
- Voir les sections 2 CONTRE-INDICATIONS et 9.4 Interactions médicament-médicament.**

## 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

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

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

## 9.3 Interactions médicament-comportement

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

## 9.4 Interactions médicament-médicament

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

**Tableau 5 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

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

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

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

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



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

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

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

Chlorhydrate de paroxétine	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Phénobarbital	EC	<p>L'administration quotidienne prolongée de 100 mg de phénobarbital 4 f.p.j. pendant 14 jours a diminué l'exposition générale procurée par une seule dose de 30 mg de paroxétine chez certains sujets. L'ASC et la T<sub>1/2</sub> de chlorhydrate de paroxétine ont diminué en moyenne de 25 % et de 38 % respectivement, par rapport à chlorhydrate de paroxétine administré seul. On n'a pas étudié l'effet de chlorhydrate de paroxétine sur la pharmacocinétique du phénobarbital.</p>	<p>Aucune modification de la posologie initiale de AG-Paroxetine Tablets n'est jugée nécessaire lorsque ce médicament est administré en association avec du phénobarbital; il convient de se fonder sur l'effet clinique pour décider si une modification ultérieure s'impose.</p>
Anticonvulsivants	EC	<p>L'administration concomitante de chlorhydrate de paroxétine (30 mg/jour pendant 10 jours) n'a eu aucun effet significatif sur les concentrations plasmatiques chez des patients souffrant d'épilepsie traités à long terme par la carbamazépine (à raison de 600 à 900 mg/jour; n = 6), par la phénytoïne (à raison de 250 à 400 mg/jour; n = 6) et par le valproate de sodium (à raison de 300 à 2 500 mg/jour; n = 8).</p> <p>Chez des volontaires sains, l'administration simultanée de paroxétine et de phénytoïne s'est traduite par une diminution des concentrations plasmatiques de paroxétine et par une fréquence accrue de manifestations indésirables.</p> <p>L'administration concomitante de AG-Paroxetine Tablets et d'anticonvulsivants peut augmenter la fréquence des effets indésirables.</p>	<p>Aucune adaptation de la posologie initiale de AG-Paroxetine Tablets n'est jugée nécessaire quand le médicament doit être administré avec un inducteur enzymatique connu (p. ex., carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium). Toute adaptation posologique ultérieure sera faite en fonction de l'effet clinique.</p>

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

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

## 9.5 Interactions médicament-aliment

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

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

## 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

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

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

## 10.2 Pharmacodynamie

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

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

## 10.3 Pharmacocinétique

À des doses supérieures à 20 mg/jour, aucune relation évidente n'a été démontrée entre la dose de la paroxétine et son effet antidépresseur. Les résultats d'études portant sur l'emploi

de doses fixes comparant la paroxétine et un placebo dans le traitement de la dépression, du trouble panique, de l'anxiété généralisée et de l'état de stress post-traumatique ont révélé que certains des effets indésirables dépendaient de la dose.

### **Absorption**

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

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

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

### **Distribution**

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

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

### **Métabolisme**

La paroxétine est éliminée de l'organisme par métabolisme biphasique : par effet de premier passage avant de pénétrer dans la circulation générale et après son arrivée dans la circulation générale. Le métabolisme de premier passage est considérable, mais peut être en partie saturable, ce qui explique l'accroissement de la biodisponibilité avec l'administration de doses multiples. La paroxétine est partiellement métabolisée par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450. La non-linéarité de la pharmacocinétique de la paroxétine semble être attribuable à la saturation de cette enzyme aux doses cliniques, à mesure que la dose et la durée du traitement augmentent. Le rôle que joue cette enzyme dans le métabolisme de la paroxétine laisse également croire à la possibilité d'interactions médicamenteuses (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). La majeure partie de la dose administrée semble être oxydée en un catéchol intermédiaire, qui est ensuite transformé en un sulfate et en un glucuroconjugué hautement polaires par réactions de méthylation et de conjugaison. Ces métabolites glucuroconjugué et sulfoconjugué de la paroxétine sont environ > 10 000 et 3 000 fois moins puissants, respectivement, que la substance mère comme inhibiteurs du recaptage de la 5-HT dans les synaptosomes du cerveau du rat.

### **Élimination**

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

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

### Populations et états pathologiques particuliers

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

**Tableau 6 Pharmacocinétique de la paroxétine à l'état d'équilibre après l'administration de doses de 20 mg par jour (moyenne et extrêmes)**

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

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



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

**Tableau 7 Pharmacocinétique de la paroxétine après l'administration d'une dose unique de 30 mg chez des sujets sains et des sujets présentant une atteinte rénale**

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

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

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

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

Abréviations :

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

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température de 15 à 30 °C. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de paroxétine

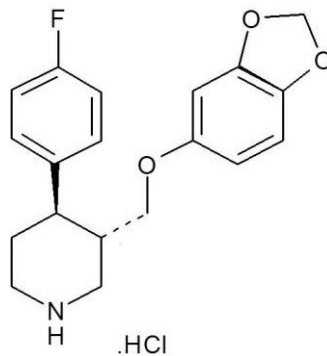
Nom chimique : hémihydrate de chlorhydrate de (-)-trans-4R-(4'-fluorophényl)- 3S-(3,4'-méthylène-dioxyphénoxy)méthyl)-pipéridine

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>F•HCl

374,8 g/mol (sel hémihydrate)

329,4 g/mol (base libre)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description : solide de couleur blanche à blanc cassé

Point de fusion : de 120 à 138 °C

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

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

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

Coefficient de partage huile-eau :

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

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

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

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### Trouble dépressif majeur

L'efficacité de chlorhydrate de paroxétine (chlorhydrate de paroxétine) dans le traitement de la dépression a été établie dans six essais cliniques contrôlés par placebo d'une durée de six semaines, menés auprès de patients atteints de dépression âgés de 18 à 73 ans.

Dans ces six études, chlorhydrate de paroxétine s'est avéré significativement plus efficace que le placebo dans le traitement de la dépression et ce, d'après les mesures suivantes : échelle de dépression de Hamilton (HDRS), item Humeur dépressive sur l'échelle de Hamilton et gravité de la maladie sur l'échelle CGI (Impression clinique globale).

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

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

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

### **Trouble obsessionnel-compulsif**

Trois essais cliniques de 12 semaines à double insu et contrôlés par placebo ont été effectués pour déterminer l'efficacité de Chlorhydrate de paroxétine dans le traitement du trouble obsessionnel-compulsif : deux études portant sur l'emploi de doses variables (de 20 à 60 mg/jour) et une étude portant sur l'emploi de doses fixes (20, 40 et 60 mg/jour).

Les résultats de l'étude sur des doses fixes et d'une des études sur des doses variables ont indiqué des différences statistiquement significatives en faveur de Chlorhydrate de paroxétine comparativement au placebo au chapitre du changement moyen au point d'évaluation par rapport au départ sur l'échelle Yale-Brown du trouble obsessionnel-compulsif et/ou sur l'échelle du trouble obsessionnel-compulsif du *National Institute of Mental Health*. Dans l'étude portant sur l'emploi de doses fixes, la proportion de patients ayant connu une grande ou très grande amélioration sur l'échelle CGI (item d'amélioration) au point d'évaluation était de 15 % (13/88) dans le groupe sous placebo, de 20 % (17/85) dans le groupe recevant Chlorhydrate de paroxétine à 20 mg/jour, de 36 % (30/83) dans le groupe recevant Chlorhydrate de paroxétine à 40 mg/jour et de 37 % (31/83) dans le groupe recevant Chlorhydrate de paroxétine à 60 mg/jour. Dans les deux études portant sur l'administration de doses variables, les pourcentages de réponders (définis selon ce même critère) étaient de 28 % (28/99) et de 25 % (19/75) avec le placebo, alors que les taux de réponse obtenus avec Chlorhydrate de paroxétine étaient de 45 % (89/198) et de 35 % (28/79) respectivement.

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

Un essai portant sur l'emploi de doses fixes et trois essais sur des doses variables, tous contrôlés par placebo, ont été menés pendant 10 à 12 semaines pour établir l'efficacité de Chlorhydrate de paroxétine dans les cas de trouble panique.

L'étude portant sur des doses fixes et deux des trois études portant sur des doses variables ont montré des différences en faveur de Chlorhydrate de paroxétine comparativement au placebo dans la fréquence des crises de panique. Dans l'étude portant sur l'emploi de doses fixes, la proportion de patients exempts de crises de panique au point d'évaluation était de 44 % (29/66) dans le groupe sous placebo, de 56 % (33/59) dans le groupe traité par Chlorhydrate de paroxétine à raison de 10 mg/jour, de 57 % (35/61) dans le groupe recevant Chlorhydrate de paroxétine à 20 mg/jour et de 76 % (47/62) dans le groupe recevant Chlorhydrate de paroxétine à 40 mg/jour.

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

Un essai clinique portant sur l'emploi de doses fixes et deux essais portant sur l'emploi de doses variables, tous contrôlés par placebo, ont été réalisés pendant 12 semaines pour déterminer l'efficacité de chlorhydrate de paroxétine dans le traitement de la phobie sociale.

Ces études ont montré des différences statistiquement significatives en faveur de chlorhydrate de paroxétine comparativement au placebo dans le changement moyen du score sur l'échelle de phobie sociale de Liebowitz au point d'évaluation, par rapport au score initial, et dans le pourcentage de réponders au traitement d'après l'échelle CGI (amélioration). Dans l'étude sur les doses fixes, la proportion de patients ayant connu une « grande ou très grande amélioration sur l'échelle CGI (amélioration) à la 12<sup>e</sup> semaine de traitement était de 28,3 % (26/92) dans le groupe sous placebo, de 44,9 % (40/89) dans le groupe recevant 20 mg/jour,

de 46,6 % (41/88) dans le groupe recevant 40 mg/jour et de 42,9 % (39/91) dans le groupe recevant 60 mg/jour. Dans les deux études portant sur l'emploi de doses variables (20-50 mg/jour), les pourcentages de répondeurs (définis selon ce même critère) étaient de 23,9 % (22/92) et de 32,4 % (47/145) avec le placebo, alors que les taux de réponse obtenus avec chlorhydrate de paroxétine étaient de 54,9 % (50/91) et de 65,7 % (90/137) respectivement.

### **Anxiété généralisée**

Les résultats de deux études multicentriques de 8 semaines contrôlées par placebo ont montré l'efficacité de chlorhydrate de paroxétine dans le traitement de l'anxiété généralisée, telle que définie dans le DSM-IV. L'une des études portait sur l'administration de doses variables (de 20 à 50 mg/jour) alors que l'autre portait sur de multiples doses fixes (20 ou 40 mg/jour).

Dans les deux études, chlorhydrate de paroxétine s'est avéré supérieur au placebo, de façon statistiquement significative, selon le paramètre d'évaluation primaire, c'est-à-dire le score total obtenu sur l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A), ainsi que selon plusieurs paramètres secondaires, notamment la cote obtenue aux items anxiété et tension de l'échelle HAM-A, la cote de réponse au traitement selon l'échelle d'impression clinique globale (CGI) et le score obtenu à l'échelle d'invalidité de Sheehan. Dans une autre étude d'une durée de 8 semaines portant sur l'administration de doses variables, il n'y avait pas de différence significative entre chlorhydrate de paroxétine (de 20 à 50 mg/jour) et le placebo au chapitre du paramètre d'efficacité primaire. Cependant, chlorhydrate de paroxétine (de 20 à 50 mg/jour) a été plus efficace que le placebo au regard de nombreux paramètres d'évaluation secondaires.

### **État de stress post-traumatique (ESPT)**

Deux études multicentriques de 12 semaines contrôlées par placebo (étude 1 et étude 2) ont démontré l'efficacité de chlorhydrate de paroxétine dans le traitement de l'état de stress post-traumatique (ESPT) chez des adultes qui répondaient aux critères du DSM-IV pour l'ESPT. Les résultats de l'étude ont été évalués à l'aide du score obtenu sur l'échelle d'ESPT administrée par le clinicien (CAPS-2) et de ii) la cote à l'item Amélioration globale de l'échelle d'impression clinique globale (CGI-I). L'échelle CAPS-2 est un instrument à items multiples qui mesure les trois groupes de symptômes propres à l'ESPT : le sentiment de revivre l'événement/les souvenirs envahissants, l'évitement/l'émoussement et l'activation neurovégétative (réaction de sursaut exagérée).

L'étude 1, d'une durée de 12 semaines, a comparé des doses fixes de 20 ou de 40 mg/jour de paroxétine à un placebo.

L'étude 2, elle aussi échelonnée sur 12 semaines, a comparé des doses variables de paroxétine (20 à 50 mg une fois par jour) à un placebo.

Les deux paramètres d'efficacité primaires pour chacune de ces deux études étaient i) le changement du score total sur l'échelle CAPS-2 (17 items) au point d'évaluation par rapport au départ et ii) la proportion de répondeurs selon l'item Amélioration globale de l'échelle CGI, c'est-à-dire la proportion de sujets ayant obtenu un score de 1 (très grande amélioration) ou de 2 (grande amélioration).

Dans l'étude 1, d'après le score total sur l'échelle CAPS-2 et la proportion de répondeurs (échelle CGI, item Amélioration globale), l'efficacité des doses de 20 mg et de 40 mg de chlorhydrate de paroxétine a été significativement supérieure à celle du placebo.

Dans l'étude 2, chlorhydrate de paroxétine s'est avéré significativement supérieur au placebo

d'après le score total sur l'échelle CAPS-2 et la proportion de réponders selon l'échelle CGI, item Amélioration globale.

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

## 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative, randomisée, à double insu, à deux traitements, à deux périodes, à deux séquences, à dose orale unique (1 x 30 mg) et croisée, des comprimés de AG-Paroxetine Tablets à 30 mg (Angita Pharma Inc.) et des comprimés de PAXIL® à 30 mg (GlaxoSmithKline Inc.) a été menée chez des sujets mâles adultes en bonne santé, à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité de 45 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ**

Paroxétine (1 x 30 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	% Ratio des moyennes géométriques (%)	90 % Intervalle de confiance
AUC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	465.73 600.60 (79.18)	421.61 543.83 (81.38)	110.5	105.2 - 116.0
AUC <sub>i</sub> (ng.h/mL)	503.50 715.29 (108.57)	453.84 649.25 (112.52)	110.9	105.6 - 116.6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	22.26 24.79 (47.48)	21.28 23.60 (46.08)	104.6	99.5 - 110.0
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	5.33 (3.00-8.00)	5.00 (3.00-10.00)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	17.40 (58.12)	17.00 (58.88)		

<sup>1</sup> Comprimés de AG-Paroxetine Tablets (paroxétine sous forme de chlorhydrate de paroxétine) à 30 mg (Angita Pharma Inc.)

<sup>2</sup> Comprimés de PAXIL® (paroxétine sous forme de chlorhydrate de paroxétine) à 30 mg (GlaxoSmithKline Inc., Canada)

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement

<sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Pharmacologie animale

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

Les méthodes de liaison avec un radioligand appliquées au cerveau du rat, *in vitro*, ont indiqué que la paroxétine, à des concentrations inférieures à 1 mM, avait peu d'affinité pour les récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  et  $\beta$ , pour les récepteurs dopaminergiques D2, pour les récepteurs 5-HT1 analogues et 5-HT2 et pour les récepteurs histaminergiques H1. Cette faible interaction avec les récepteurs postsynaptiques *in vitro* est corroborée par les études *in vivo* qui montrent l'absence de propriétés hypotensives et dépressives sur le SNC.

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

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

Les études comportementales et électroencéphalographiques indiquent que la paroxétine stimule légèrement l'activité lorsqu'elle est administrée à des doses supérieures à celles généralement nécessaires pour inhiber le recaptage de la 5-HT. Ces propriétés stimulantes ne sont pas

analogues à celles de l'amphétamine. Chez des rats conditionnés à distinguer la d-amphétamine, à raison de 1 mg/kg par voie i.p., d'une solution physiologique salée, on n'a observé aucune généralisation en faveur de l'amphétamine après l'administration de paroxétine (à raison de 0,3, 1, 3 ou 10 mg/kg par voie i.p.). La paroxétine a provoqué des convulsions chez la souris à une dose létale de 300 mg/kg administrée par voie orale. À une dose de 50 mg/kg administrée par voie orale, la paroxétine a abaissé le seuil de convulsions provoquées par électrochoc, chez la souris.

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

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

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

### **Toxicologie générale**

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

- **Toxicité aiguë** : Par rapport à la dose clinique, la DL50 de la paroxétine est très élevée chez le rat et la souris (environ 350 mg/kg).
- **Toxicité à long terme** : Les seuils de toxicité sont, chez le singe rhésus, de 4 à 10 fois et, chez le rat, de 6 à 15 fois supérieurs aux doses de l'intervalle posologique recommandé en clinique. À des doses plus élevées (40 mg/kg pendant 3 mois et 25 mg/kg pendant 12 mois), on a observé une lipidose dans plusieurs tissus du rat (poumons, ganglions lymphatiques mésentériques, épидидymes, tissus rétinien – dans



ces derniers par microscopie électronique seulement).

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

### **Cancérogénicité**

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

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

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

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

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

### **Toxicologie particulière**

- **Immunotoxicité**

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

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

adjuvant de Freund. À titre de témoins positifs, on a prélevé des échantillons de sérum de lapins NZB préalablement immunisés par injections i.m. et s.c. d'émulsions d'adjuvant de Freund contenant de la paroxétine chimiquement conjuguée avec une gammaglobuline bovine (GGB).

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

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

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. P<sup>r</sup>PAXIL (Paroxetine Tablets ; 10 mg, 20 mg and 30 mg ), submission control 263621, Product Monograph, GlaxoSmithKline Inc., September 22, 2022.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### PrAG-Paroxetine Tablets

#### Comprimés de paroxétine

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

#### Mises en garde et précautions importantes

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

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

##### Automutilation ou suicide :

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

## **Pour quoi AG-Paroxetine Tablets est-il utilisé?**

AG-Paroxetine Tablets est utilisé chez les adultes (âgés de 18 ans ou plus) pour soulager les symptômes de :

- **Trouble dépressif majeur** (sentiment de tristesse, modification de l'appétit ou du poids, difficulté à se concentrer ou à dormir, fatigue, maux de tête, courbatures et douleurs inexplicables);
- **Trouble obsessionnel-compulsif** (pensées, émotions, idées ou sensations récurrentes et dérangeantes; comportements récurrents; pensées ou actions indésirables);
- **Trouble panique (avec ou sans agoraphobie)** (crises de panique);
- **Phobie sociale (trouble de l'anxiété sociale)** (évitement et / ou peur des situations sociales);
- **Trouble d'anxiété généralisée** (anxiété ou nervosité);
- **État de stress post-traumatique** (anxiété à la suite d'un événement traumatisant, par exemple un accident de voiture, une agression physique ou une catastrophe naturelle comme un tremblement de terre).

AG-Paroxetine Tablets ne doit pas être employé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

## **Comment AG-Paroxetine Tablets agit-il?**

AG-Paroxetine Tablets appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs sélectifs du recaptage de la Sérotonine (ISRS). On croit que AG-Paroxetine Tablets agit en augmentant les concentrations d'une substance chimique dans le cerveau, la sérotonine (5-hydroxytryptamine). Cette hausse contribue à atténuer les symptômes de dépression, de trouble obsessionnel-compulsif, de trouble panique, de phobie sociale, de trouble d'anxiété généralisée ou d'état de stress post-traumatique. Il pourrait s'écouler quelques semaines avant que AG-Paroxetine Tablets n'agisse.

## **Quels sont les ingrédients dans AG-Paroxetine Tablets?**

Ingrédient médicamenteux : paroxétine (sous forme de chlorhydrate de paroxétine).

Ingrédients non médicamenteux : dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, phosphate dicalcique dihydraté, poly(éthylène glycol), polysorbate 80, stéarate de magnésium, ainsi que l'un ou plusieurs des ingrédients suivants : laque d'aluminium D&C rouge n° 30, laque d'aluminium D&C jaune n° 10, laque d'aluminium FD&C bleu n° 2, laque d'aluminium FD&C jaune n° 6.

Les comprimés AG-Paroxetine Tablets à 10 mg contiennent aussi la laque d'aluminium FD&C jaune no 6.

AG-Paroxetine Tablets ne contient pas d'éthanol, de gluten, de lactose, de sulfite ou de tartrazine.

## **AG-Paroxetine Tablets est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés : à 10 mg, à 20 mg ou à 30 mg de paroxétine (sous forme de chlorhydrate de paroxétine).

## **Ne pas utiliser AG-Paroxetine Tablets si :**

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

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

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

- souffrez d'épilepsie ou avez des antécédents de convulsions;
- avez des antécédents de troubles du foie ou des reins;
- avez des troubles cardiaques;
- avez des antécédents personnels ou familiaux de manie, d'hypomanie ou de trouble bipolaire;
- souffrez de dépression ou d'autres troubles de santé mentale;
- avez un taux de cholestérol élevé;
- avez un faible taux de sodium dans votre sang;
- avez eu une fracture récemment ou si on vous a dit que vous souffrez d'ostéoporose ou que vous présentez des facteurs de risque d'ostéoporose;
- avez un trouble de la coagulation du sang (saignement) ou si on vous a dit que votre nombre de plaquettes est bas;
- êtes enceinte, songez à le devenir ou allaitez;
- avez des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues;
- avez déjà eu une réaction allergique à un médicament, à un aliment, etc.
- êtes allergique aux colorants azoïques (laque d'aluminium FD&C jaune n° 6). Le comprimé de 10 mg contient un colorant azoïque;
- souffrez d'un problème de l'œil appelé « angle irido-cornéen étroit » (l'iris et la cornée de l'œil sont plus proches qu'à la normale).

**Autres mises en garde à connaître :**

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

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

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

Si vous prenez AG-Paroxetine Tablets :

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

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

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

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

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

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

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

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

**Cholestérol et analyses sanguines :** AG-Paroxetine Tablets peut entraîner des résultats

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

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

- une sensation de vertige;
- des nausées et des vomissements;
- de l'agitation ou de la nervosité;
- de l'anxiété;
- de la transpiration;
- des maux de tête;
- des troubles du sommeil;
- des sensations de décharge électrique;
- des acouphènes (bourdonnement, chuintement, sifflement, tintement et autres bruits persistants dans les oreilles).

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

#### **Interactions médicamenteuses graves**

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

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

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

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec AG-Paroxetine Tablets :**

- les autres antidépresseurs, tels que les ISRS, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et certains antidépresseurs tricycliques;
- les autres médicaments affectant la sérotonine, comme le lithium (utilisé dans le traitement de la dépression bipolaire), le linézolide (un antibiotique), le tramadol (un médicament contre la douleur), le tryptophane (utilisé dans le traitement de l'anxiété ou comme aide-sommeil) et les triptans (employés dans le traitement de la migraine);
- les médicaments utilisés pour prévenir les convulsions ou pour traiter l'épilepsie (appelés anticonvulsivants), comme la carbamazépine, la phénytoïne et le valproate sodique;

- les médicaments utilisés pour traiter la douleur comme le fentanyl (utilisé en anesthésie ou pour traiter la douleur chronique), le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine;
- les médicaments utilisés pour traiter le cancer du sein ou les troubles de la fertilité, comme le tamoxifène;
- les médicaments employés pour traiter les patients ayant des battements cardiaques irréguliers (arythmies);
- les médicaments utilisés pour le traitement de la schizophrénie;
- les médicaments utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), comme une association de fosamprénavir et de ritonavir;
- les médicaments employés pour traiter la maladie de Parkinson ou d'autres troubles du mouvement, comme la procyclidine;
- les médicaments destinés au traitement de l'hypertension artérielle et de l'angine, comme le métoprolol;
- les médicaments pouvant affecter la coagulation du sang et augmenter les saignements, comme les anticoagulants oraux (p. ex., la warfarine, le dabigatran), l'acide acétylsalicylique (p. ex. l'aspirine) et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex., l'ibuprofène);
- les médicaments qui agissent sur le système nerveux central, comme l'halopéridol, l'amobarbital et l'oxazépam;
- les médicaments utilisés pour soulager la toux, comme le dextrométhorphan;
- les médicaments contre les brûlements d'estomac, comme la cimétidine;
- les médicaments employés pour traiter les maladies respiratoires (maladie pulmonaire obstructive chronique [MPOC] et asthme), comme la théophylline;
- tout produit naturel ou à base d'herbe médicinale (p. ex., le millepertuis);
- l'alcool.

#### **Comment prendre AG-Paroxetine Tablets :**

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

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

#### **Dose habituelle :**

La dose de départ de AG-Paroxetine Tablets varie selon la maladie que vous avez et votre état de santé actuel. Elle est généralement de 10 mg ou de 20 mg, 1 fois par jour le matin. Votre professionnel de la santé pourrait graduellement augmenter votre dose, jusqu'à une dose



maximale de 50 mg à 60 mg, 1 fois par jour, pour aider à maîtriser vos symptômes.

**Surdosage :**

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

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre votre comprimé un matin, prenez-le dès que possible, à moins que l'heure de la prochaine dose soit déjà trop rapprochée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle le lendemain matin et ainsi de suite. N'essayez pas de compenser une dose oubliée en prenant une double dose.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AG-Paroxetine Tablets?**

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

Les effets secondaires comprennent :

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>PEU COURANT</b>			
Pupilles dilatées		✓	
<b>Hallucinations</b> : voir et entendre des choses qui ne sont pas là		✓	
<b>Hypotension</b> (pression artérielle basse) : étourdissements, sensation de vertige ou perte de conscience lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout		✓	
<b>Manie</b> : humeur euphorique ou irritable, réduction du besoin de sommeil, pensées qui défilent, pensées et comportements hyperactifs		✓	
<b>Œdème</b> : enflure des mains, des chevilles ou des pieds		✓	
<b>Convulsions</b> (crises d'épilepsie) : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience			✓
<b>Incontinence urinaire</b> (émission d'urine involontaire)		✓	
<b>Rétention urinaire</b> (incapacité d'uriner ou de vider la vessie) : douleur		✓	
<b>RARE</b>			
<b>Akathisie</b> (type de trouble du mouvement) : sensation d'agitation et incapacité de rester en position assise ou debout sans bouger		✓	
<b>Glaucome à angle fermé</b> (maladie de l'œil pouvant endommager le nerf optique) : augmentation			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
de la pression dans les yeux, douleur soudaine aux yeux, maux de tête et douleur aux yeux, enflure ou rougeur des yeux ou dans la région de l'œil, vision trouble ou floue, perte de vision soudaine			✓
<b>Saignements gastro-intestinaux</b> (saignements dans l'estomac ou les intestins) : vomissements de sang ou selles noires et poisseuses, ou présence de sang dans les selles			✓
<b>Hyponatrémie</b> (faible taux de sodium dans le sang) : fatigue, faiblesse, contractions musculaires, confusion avec muscles douloureux, raides ou non coordonnés		✓	
<b>Trouble du foie</b> : nausées, vomissements, perte d'appétit avec démangeaisons, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée		✓	
<b>Photosensibilité</b> (sensibilité à la lumière du soleil) : démangeaisons et rougeurs cutanées lorsque la peau est exposée au soleil	✓		
<b>Thrombopénie</b> (faible nombre de plaquettes) : ecchymoses (« bleus ») ou saignements inhabituels de la peau ou d'autres régions, saignements		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse			
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Réactions allergiques graves :</b> éruption cutanée s'accompagnant de rougeurs et de bosses, urticaire, démangeaisons, enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflement, éruptions cutanées, collapsus ou perte de conscience			✓
<b>Réactions graves de la peau (syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse nécrosante suraiguë, érythème polymorphe) :</b> toute association d'éruptions cutanées avec démangeaison, rougeur, formation de cloques et desquamation (peau qui pèle) touchant : la peau et / ou l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales, le tout accompagné de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou de douleurs articulaires, de gonflement des ganglions, de jaunissement de la peau ou des yeux, d'urine foncée			✓
<b>INCONNU</b>			
<b>Changements sur le plan des</b>			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>sentiments ou du comportement</b> : colère, anxiété ou pensées violentes		✓	
<b>Élévation du taux de prolactine</b> : Effets chez les femmes : sensation désagréable au niveau des seins, fuite de lait par les seins, absence de règles ou autres problèmes du cycle menstruel Effets chez les hommes : perte de pilosité sur le visage ou sur le corps, enflure des seins, fuite de lait par les seins, difficulté à obtenir ou à maintenir une érection ou autres dysfonctionnements sexuels		✓	
<b>Troubles menstruels</b> : règles abondantes, saignements entre les règles et absence de règles		✓	
<b>Syndrome des jambes sans repos</b> : envie irrésistible de bouger les jambes		✓	
<b>Toxicité sérotoninergique (également appelée syndrome sérotoninergique) et syndrome malin des neuroleptiques</b> : combinaison de la plupart ou de la totalité des symptômes suivants : confusion, agitation, transpiration, tremblements, frissons, forte fièvre, hallucinations, réflexe soudain des muscles (secousse), raideur musculaire, grande agitation ou irritabilité, battements du cœur rapides. La gravité des symptômes peut augmenter, menant à une perte de			✓

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

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

#### Déclaration des effets secondaires

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

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

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

#### Entreposage :

- Conserver au sec à la température ambiante, 15 à 30 °C.
- Tener le contenant bien fermé.
- Si votre professionnel de la santé vous demande d'arrêter de prendre AG-Paroxetine Tablets, veuillez retourner les quantités restantes à votre pharmacien.
- Vous aurez peut-être à consulter de nouveau ce feuillet. Ne le jetez pas avant d'avoir terminé de prendre votre médicament.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir davantage au sujet de AG-Paroxetine Tablets :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments- produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.angitapharma.ca](http://www.angitapharma.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-450-449-9272.

Le présent feuillet a été rédigé par :

Angita Pharma Inc.  
1310, rue Nobel  
Boucherville, Québec  
J4B 5H3, Canada

Dernière révision : 21 juin 2023