

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **PrMINT-PAROXETINE**

Comprimés de paroxétine USP

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

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

Mint Pharmaceuticals Inc.  
1093 Meyerside Drive, Unité# 1  
Mississauga, Ontario  
L5T 1J6

Date de révision :  
Le 24 juillet 2014

Numéro de contrôle : 175266

## Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	6
EFFETS INDÉSIRABLES .....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	22
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	27
SURDOSAGE.....	30
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	31
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	33
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	34
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....	35
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	35
ESSAIS CLINIQUES .....	36
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	38
TOXICOLOGIE.....	40
RÉFÉRENCES.....	43
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....	48

## Pr MINT-PAROXETINE

Comprimés de paroxétine USP

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 10 mg, 20 mg et 30 mg	Phosphate de calcium dibasique dihydraté, hypromellose, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane, macrogol/peg 400, polysorbate 80, laque d'aluminium jaune D&C n° 10 (comprimés à 10mg seulement), jaune FD&C n° 6, laque d'aluminium jaune orangé FCF (comprimés à 10 mg seulement), Rouge D&C n° 30, laque d'aluminium rose <i>helindon</i> (comprimés à 20 mg seulement), bleu FD&C n° 2- laque d'aluminium carmin d'indigo (comprimés à 30 mg seulement)

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

##### Adultes

##### **Dépression**

MINT-PAROXETINE est indiqué pour le soulagement symptomatique du trouble dépressif majeur (TDM).

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

##### **Trouble obsessionnel-compulsif**

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

## **Trouble panique**

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

Le trouble panique (voir DSM-IV) est caractérisé par des crises de panique récurrentes, inattendues, à savoir des périodes discontinues de peur ou de malaise intenses, où au moins 4 des symptômes suivants apparaissent brusquement pour atteindre un pic en moins de 10 minutes : (1) palpitations, battements cardiaques intenses ou fréquence cardiaque accélérée; (2) sudation; (3) tremblements; (4) sensations d'essoufflement ou d'étouffement; (5) sensation de suffocation; (6) douleur ou gêne au niveau de la poitrine; (7) nausées ou douleur abdominale; (8) vertige, déséquilibre, sensation ébrieuse ou d'évanouissement imminent; (9) déréalisations (sensation d'irréalité) ou dépersonnalisation (détachement de soi-même); (10) peur de perdre le contrôle; (11) peur de mourir; (12) paresthésies (engourdissement ou picotements); (13) frissons ou bouffées de chaleur.

## **Phobie sociale (trouble d'anxiété sociale)**

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

## **Anxiété généralisée**

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

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

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

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

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

### **Prise du chlorhydrate de paroxétine au long cours**

L'efficacité au long cours du chlorhydrate de paroxétine (>8 semaines dans l'anxiété généralisée, >12 semaines dans les autres indications) n'a pas encore été établie dans des études contrôlées sur le TOC, le trouble panique, la phobie sociale, l'anxiété généralisée et l'état de stress post-traumatique. Le médecin qui prescrit le chlorhydrate de paroxétine pour ces indications pendant une longue période doit réévaluer périodiquement l'efficacité à long terme du médicament au cas par cas (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

### **Gériatrie (> 65 ans)**

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

### **Pédiatrie (< 18 ans)**

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

## **CONTRE-INDICATIONS**

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

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

**Thioridazine :** L'administration de thioridazine en monothérapie déclenche un allongement de l'intervalle QTc associé à de graves arythmies ventriculaires, dont des torsades de pointes, et à des morts subites. Cet effet semble être proportionnel à la dose.

Une étude *in vivo* suggère que les inhibiteurs de l'isoenzyme 2D6 des cytochromes P450, dont certains ISRS comme la paroxétine, la fluoxétine et la fluvoxamine, font augmenter la concentration plasmatique de thioridazine. Le chlorhydrate de paroxétine ne doit donc pas être administré en association avec la thioridazine, ni moins de 2 semaines après la fin d'un traitement par la thioridazine. Il faut attendre 2 semaines après l'arrêt d'un traitement par le chlorhydrate de paroxétine avant de commencer un traitement par la thioridazine.

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

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

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

##### **Enfants et adolescents : données des essais cliniques contrôlés par placebo**

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

##### **Adultes, enfants et adolescents : données additionnelles**

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

**On conseille de surveiller de près les idées suicidaires et autres indicateurs de comportement potentiellement suicidaire, dont les changements émotionnels et comportementaux de type agitation, quel que soit l'âge du patient. Cette surveillance inclut les changements comportementaux et émotifs de type agitation.**

Réalisée par la FDA, une méta-analyse d'études cliniques contrôlées par placebo portant sur la prise

d'antidépresseurs chez des adultes âgés de 18 à 24 ans souffrant de troubles psychiatriques a mis en évidence un risque accru de comportement suicidaire chez les patients qui prenaient un antidépresseur plutôt qu'un placebo.

**Symptômes associés à l'arrêt du traitement : Il ne FAUT PAS interrompre brusquement un traitement par le chlorhydrate de paroxétine, en raison du risque de symptômes associés à l'arrêt du médicament. Une fois la décision médicale prise de mettre fin au traitement par un ISRS ou un autre antidépresseur récent, on recommande de réduire graduellement la dose, et non de cesser brusquement le traitement.**

#### **Arrêt du traitement par le chlorhydrate de paroxétine**

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

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

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

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

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

Le tamoxifène, antitumoral, est un promédicament nécessitant une activation métabolique par l'isoenzyme CYP2D6. L'inhibition de CYP2D6 peut abaisser la concentration plasmatique d'un dérivé primaire actif du tamoxifène, l'endoxifène. La prise prolongée d'inhibiteurs du CYP2D6, dont

certaines ISRS, avec le tamoxifène peut provoquer une diminution persistante de la concentration d'endoxifène (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tamoxifène). Certaines études ont démontré que l'efficacité du tamoxifène (telle qu'évaluée par le taux de rechute cancéreuse ou de mortalité par cancer du sein) pouvait être abaissée lors d'association avec le chlorhydrate de paroxétine, par suite d'inhibition irréversible de CYP2D6. Le risque pourrait augmenter avec la durée de l'association. Lors de prise de tamoxifène dans le traitement du cancer du sein, le prescripteur devrait envisager de prescrire un antidépresseur inhibant le moins possible les isoenzymes CYP2D6.

### **Perturbation psychomotrice**

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

### **Risque de fracture**

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

### **Carcinogenèse et mutagenèse**

Voir données animales dans TOXICOLOGIE.

### **Appareil cardiovasculaire**

Le chlorhydrate de paroxétine n'a pas été étudié (ni utilisé à fréquence appréciable) en présence d'infarctus récent ou de maladie cardiaque instable. En présence de maladie cardiaque, les précautions d'usage s'imposent.

### **Maladies concomitantes**

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

### **Risque de dépendance**

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

## **Endocrinologie et métabolisme**

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

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

## **Hématologie**

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

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

## **Foie/Voies biliaires/Pancréas**

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

## **Neurologie**

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

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

faut mettre fin au traitement si des convulsions surviennent.

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

### **Ophtalmologie**

**Glaucome :** Comme les autres ISRS, le chlorhydrate de paroxétine peut causer une mydriase; elle doit donc être administrée avec prudence en présence de glaucome à angle fermé.

### **Psychiatrie**

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

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

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

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

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

### **Reins**

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

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

### **Fonction sexuelle/Reproduction**

Certaines études cliniques ont montré que les ISRS (dont le chlorhydrate de paroxétine) pouvaient affecter la qualité du sperme, avec retour à la normale à la fin du traitement. Chez certains hommes, ce changement pourrait affecter la fertilité (voir également la Partie II : TOXICOLOGIE, Études sur la reproduction et l'altération de la fertilité).

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes et nouveau-nés :**

##### **Risque de malformations cardiovasculaires sous ISRS au premier trimestre :**

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

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

À cause du risque de symptômes liés à l'arrêt du traitement, on recommande de diminuer

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

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

**Complications associées aux ISRS en fin de troisième trimestre :**

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

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

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

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

**Pédiatrie (<18 ans) :** La paroxétine n'est pas indiquée avant 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible avec des changements comportementaux et

**émotionnels, dont l'automutilation**); voir aussi INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Pédiatrie; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, Pédiatrie).

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

**Gériatrie (≥65 ans) :** La concentration plasmatique de chlorhydrate de paroxétine augmente en gériatrie, et la demi-vie d'élimination s'allonge, par rapport aux sujets jeunes (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). En gériatrie, la posologie de départ et d'entretien devrait être la plus faible produisant une efficacité clinique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'évaluation d'environ 800 sujets âgés (>65 ans) sous chlorhydrate de paroxétine (de 10 à 40 mg par jour) dans les essais cliniques à l'échelle mondiale ayant précédé la mise en marché du médicament n'a révélé aucune particularité du profil des réactions indésirables en gériatrie. On ne peut toutefois éliminer la possibilité de différences d'innocuité ou d'efficacité liées à l'âge, en cas d'utilisation prolongée, particulièrement en présence d'autres maladies générales ou de prise d'autres médicaments.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

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

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des réactions indésirables au médicament**

#### **Réactions indésirables fréquentes :**

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

#### **Réactions indésirables motivant l'arrêt du traitement :**

Parmi les plus de 4 000 patients sous chlorhydrate de paroxétine dans l'ensemble des essais cliniques sur la dépression à travers le monde, 21 % ont abandonné le traitement par suite de réactions indésirables. Dans les études sur le trouble obsessionnel-compulsif, le trouble panique, la phobie

sociale, l'anxiété généralisée et l'état de stress post-traumatique, le taux d'abandon par suite de réaction indésirable, sous chlorhydrate de paroxétine, était respectivement de 11,8 % (64/542), 9,4 % (44/469), 16,1 % (84/522), 10,7 % (79/735) et 11,7 % (79/676). Les réactions ayant le plus fréquemment ( $\geq 1$  % des patients) motivé l'arrêt du traitement comprennent : asthénie, céphalée, nausée, somnolence, insomnie, agitation, tremblement, étourdissement, constipation, impuissance, éjaculation anormale, transpiration et diarrhée.

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

#### ***Essais cliniques***

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

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

#### ***Pharmacovigilance***

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

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

### **Réactions indésirables du médicament rapportées au cours des essais cliniques**

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

## Fréquence lors des essais cliniques contrôlés

### Adultes

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

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

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

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

Le médecin doit réaliser que ces chiffres ne permettent pas de prédire la fréquence des réactions indésirables en pratique courante, puisque les caractéristiques des patients et d'autres facteurs diffèrent de ceux qui prévalaient pendant les essais cliniques. De même, les fréquences mentionnées ne peuvent être comparées aux valeurs obtenues dans d'autres essais cliniques où les traitements, les usages et les investigateurs n'étaient pas les mêmes. Les fréquences mentionnées fournissent néanmoins au médecin des renseignements de base pour évaluer la contribution relative des facteurs médicamenteux et non médicamenteux à l'incidence des réactions indésirables dans la population étudiée. Les réactions indésirables rapportées ont été classées selon une terminologie fondée sur le dictionnaire COSTART (essais sur la dépression) et sur l'ADECS, dictionnaire COSTART modifié (essais sur le TOC et le trouble panique).

**TABLEAU 1**

### **Essais cliniques contrôlés à court terme sur la dépression (posologie variable) -- Réactions indésirables survenues pendant le traitement**

Système ou organe	Terme privilégié	Paroxétine (n=421)	Placebo (n=421)
Organisme entier	Céphalée	17,6 %	17,3 %
	Asthénie	15,0 %	5,9 %
	Douleur abdominale	3,1 %	4,0 %
	Fièvre	1,7 %	1,7 %
	Douleur thoracique	1,4 %	2,1 %
	Traumatisme	1,4 %	0,5 %
	Dorsalgie	1,2 %	2,4 %
Cardiovasculaire	Palpitations	2,9 %	1,4 %
	Vasodilatation	2,6 %	0,7 %
	Hypotension orthostatique	1,2 %	0,5 %
Peau	Sudation	11,2 %	2,4 %
	Éruption cutanée	1,7 %	0,7 %

Système ou organe	Terme privilégié	Paroxétine (n=421)	Placebo (n=421)
Appareil digestif	Nausées	25,7 %	9,3 %
	Bouche sèche	18,1 %	12,1 %
	Constipation	13,8 %	8,6 %
	Diarrhée	11,6 %	7,6 %
	Diminution de l'appétit	6,4 %	1,9 %
	Flatulence	4,0 %	1,7 %
	Vomissement	2,4 %	1,7 %
	Trouble de l'oropharynx <sup>2</sup>	2,1 %	0,0 %
	Dyspepsie	1,9 %	1,0 %
	Augmentation de l'appétit	1,4 %	0,5 %
Appareil locomoteur	Myopathie	2,4 %	1,4 %
	Myalgie	1,7 %	0,7 %
	Myasthénie	1,4 %	0,2 %
Système nerveux	Somnolence	23,3 %	9,0 %
	Étourdissements	13,3 %	5,5 %
	Insomnie	13,3 %	6,2 %
	Tremblements	8,3 %	1,9 %
	Nervosité	5,2 %	2,6 %
	Anxiété	5,0 %	2,9 %
	Paresthésie	3,8 %	1,7 %
	Baisse de la libido	3,3 %	0,0 %
	Agitation	2,1 %	1,9 %
	Myoclonie	1,4 %	0,7 %
	Stimulation du SNC	1,2 %	3,6 %
	Confusion	1,2 %	0,2 %
Appareil respiratoire	Trouble respiratoire <sup>3</sup>	5,9 %	6,4 %
	Bâillements	3,8 %	0,0 %
	Pharyngite	2,1 %	2,9 %
Organes des sens	Vision embrouillée	3,6 %	1,4 %
	Dysgueusie	2,4 %	0,2 %
Appareil génito-urinaire	*Éjaculation anormale+	12,9 %	0,0 %
	*Troubles génitaux masculins <sup>4</sup>	8,0 %	0,0 %
	Pollakiurie	3,1 %	0,7 %
	Mictions difficiles <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>. Effets indésirables signalés par ≥1 % des patients sous chlorhydrate de paroxétine.

\* Pourcentage corrigé en fonction du sexe Placebo : hommes, n = 206, femmes, n = 215 Paroxétine : hommes, n = 201 femmes, n = 220  
+ Surtout retard d'éjaculation. Lors d'un essai à dose fixe sur la paroxétine, la fréquence des troubles d'éjaculation chez l'homme sous 20 mg/jour de paroxétine était de 6,5 % (3/46) c. 0 % (0/23) sous placebo.

<sup>2</sup> Surtout sensation de boule dans la gorge et de serrement à la gorge.

<sup>3</sup> Surtout symptômes de rhume ou d'infection des voies respiratoires supérieures.

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

<sup>5</sup> Difficultés mictionnelles, miction par à-coups.

<sup>6</sup> Anorgasmie, difficulté à atteindre l'orgasme

**Tableau 2**

**Essais cliniques contrôlés par placebo sur : trouble obsessionnel-compulsif, trouble panique, phobie sociale, anxiété généralisée et état de stress post-traumatique -- Réactions indésirables survenues pendant le traitement<sup>1</sup>**

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

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

## 2. Fréquence corrigée pour tenir compte du sexe.

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

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

### *Dysfonction sexuelle associée aux ISRS, en fonction du sexe*

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

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

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

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

	<b>Chlorhydrate de paroxétine</b>	<b>Placebo</b>
<b>n (hommes)</b>	<b>1 446</b>	<b>1 042</b>
Baisse de la libido	6-15 %	0-5 %
Difficulté 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 %
Difficulté orgasmique	2-9 %	0-1 %

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

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

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

### ***Perturbation d'épreuves de laboratoire – Cholestérol***

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

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

### ***Pédiatrie***

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

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

### ***Autres réactions indésirables rapportées lors des essais cliniques sur la paroxétine***

Les listes suivantes utilisent une terminologie basée sur le dictionnaire COSTART (ou sur une modification du COSTART) pour classer les réactions indésirables rapportées. Chaque fréquence indiquée représente donc la proportion des 4 126, des 542, des 469, des 522, des 735 et des 676 patients sous chlorhydrate de paroxétine dans les essais cliniques sur la dépression, le TOC, le trouble panique, la phobie sociale, l'anxiété généralisée et l'état de stress post-traumatique, respectivement, ayant présenté une réaction donnée au moins une fois durant le traitement. De plus, les réactions sont classées par appareil ou par système, et par ordre décroissant de fréquence, à partir des définitions suivantes : les réactions indésirables fréquentes sont survenues  $\geq 1$  fois chez  $\geq 1/100$  des patients; les réactions indésirables peu fréquentes sont survenues chez  $< 1/100$ , mais  $\geq 1/1000$  des patients; les réactions indésirables rares sont survenues chez  $< 1/1 000$  des patients.

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

## **Organisme entier**

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

## **Troubles du système immunitaire**

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

## **Appareil cardiovasculaire**

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

## **Peau**

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

## **Endocrinologie**

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

## **Appareil digestif**

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

## **Sang et lymphes**

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

## **Métabolisme et nutrition**

**Fréquentes** : gain de poids, perte de poids, augmentation du taux de cholestérol. **Peu fréquentes** : œdème, hyperglycémie, œdème périphérique, soif. **Rares** : augmentation de la phosphatase alcaline, bilirubinémie, cachexie, déshydratation, goutte, hypocalcémie, hypoglycémie, hypokaliémie,

hyponatrémie (surtout en gériatrie) résultant parfois d'un syndrome d'antidiurèse inappropriée, augmentation de l'azote non protéique, obésité, SGOT augmenté, SGPT augmenté.

### **Appareil locomoteur**

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

### **Système nerveux**

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

### **Appareil respiratoire**

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

### **Organes des sens**

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

### **Appareil génito-urinaire**

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

\* Fréquence corrigée en fonction du sexe.

### **Réactions indésirables rapportées en pharmacovigilance**

D'autres réactions indésirables, non mentionnées auparavant, ont été signalées sous paroxétine en pharmacovigilance, dont : pancréatite aiguë, réactions hépatiques (p. ex. : augmentation des enzymes hépatiques et hépatite, parfois accompagnée d'ictère ou d'insuffisance hépatique [très rarement mortelle]), syndrome de Guillain-Barré, priapisme, thrombocytopénie, hypertension accrue, syndrome

d'antidiurèse inappropriée, symptômes évoquant hyperprolactinémie et galactorrhée, vision trouble, symptômes extrapyramidaux, dont akathisie (agitation physique et psychomotrice, dont impossibilité de rester immobile [assis ou debout], généralement associée à une détresse subjective), bradykinésie, phénomène de roue dentée, dystonie, hypertonie, crise oculogyre (associée à coadministration de pimozide), tremblement, trismus, rêves anormaux (dont cauchemars), syndrome des jambes sans repos, réactions évoquant le syndrome malin des neuroleptiques et le syndrome sérotoninergique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques), hypertension pulmonaire persistante (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes enceintes et nouveau-nés, ISRS [dont la paroxétine] et risque d'HPPN). On a signalé un cas d'augmentation du taux de phénytoïne après 4 semaines de coadministration de paroxétine et de phénytoïne. On a également signalé un cas d'hypotension grave après ajout de paroxétine chez un patient prenant du métoprolol au long cours. On n'a pu établir de relation causale entre la paroxétine et ces événements.

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

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicamenteuses graves

- **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase : Voir CONTRE-INDICATIONS**
- **Thioridazine : Voir CONTRE-INDICATIONS**
- **Pimozide : Voir CONTRE-INDICATIONS**

### Généralités

Comme d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, la paroxétine inhibe l'isoenzyme CYP2D6, des cytochromes P450, responsable de la biotransformation de la débrisoquine et de la spartéine. Environ 5-10 % des Blancs sont des métaboliseurs lents de la débrisoquine et de la spartéine. À l'équilibre, la  $C_{\min}$ ( $\text{éq}$ ) médiane de la paroxétine (20 mg/jour) chez les métaboliseurs lents ( $n = 8$ ) atteignait environ le triple de celle mesurée chez les métaboliseurs rapides ( $n = 9$ ). La portée clinique du phénomène n'est pas établie, mais l'inhibition de l'isoenzyme CYP2D6 par la paroxétine pourrait faire augmenter la concentration plasmatique de médicaments concomitants, également métabolisés par cet isoenzyme. Il faut envisager de réduire la posologie de médicament dont la biotransformation dépend de l'isoenzyme CYP2D6, ou celle de la paroxétine, et/ou surveiller les concentrations plasmatiques, surtout lorsque le chlorhydrate de paroxétine est administré conjointement avec des médicaments à index thérapeutique étroit.

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

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

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

### **Interactions avec des médicaments**

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

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

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

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

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

La coadministration de chlorhydrate de paroxétine et d'autres médicaments dont la biotransformation repose sur l'isoenzyme CYP2D6 n'a pas été étudiée spécifiquement, mais il pourrait être nécessaire de réduire la posologie soit du chlorhydrate de paroxétine ou de l'autre

médicament. Les médicaments dont la biotransformation dépend du CYP2D6 comprennent certains antidépresseurs tricycliques (p. ex. : nortriptyline, amitriptyline, imipramine et désipramine), des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (p. ex. : fluoxétine), des phénothiazines (p. ex. : perphénazine), la rispéridone, l'atomoxétine, des antiarythmiques de classe 1C (p. ex. : propafénone, flécaïnide) et le métoprolol. Le chlorhydrate de paroxétine ne doit pas être associé à la thioridazine, à cause d'un risque d'arythmie ventriculaire grave et de mort subite possiblement lié à la concentration plasmatique accrue de thioridazine (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Médicaments sérotoninergiques :** Compte tenu du mode d'action de la paroxétine et du risque de syndrome sérotoninergique, la prudence est de mise lorsque le chlorhydrate de paroxétine est coadministré avec d'autres médicaments ou substances pouvant affecter les neurotransmetteurs sérotoninergiques (p. ex. : tryptophane, triptans, inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, lithium, fentanyl et ses analogues, dextrométhorphan, tramadol, tapentadol, mépéridine, méthadone et pentazocine ou millepertuis). (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques). La coadministration de chlorhydrate de paroxétine et d'IMAO (dont le linézolide, antibiotique et inhibiteur réversible non sélectif de la MAO) est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

**Médicaments ayant un effet sur la fonction plaquettaire (p. ex., AINS, AAS et autres anticoagulants) :** La libération de la sérotonine par les plaquettes joue un rôle important dans l'hémostase. Des études épidémiologiques (études cas-témoin et études des cohortes) ont révélé une corrélation entre l'emploi de psychotropes qui entravent le recaptage de la sérotonine et l'apparition de saignements touchant les voies gastro-intestinales hautes. Ces études ont également montré que l'emploi concomitant d'un AINS, d'AAS ou d'autres anticoagulants peut potentialiser le risque de saignement.

On a fait état d'effets anticoagulants modifiés, y compris une tendance accrue aux saignements, lorsque des ISRS et la warfarine sont administrés concurremment. Il convient de surveiller attentivement les patients qui prennent de la warfarine lorsqu'on amorce ou qu'on arrête le traitement par le chlorhydrate de paroxétine (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Saignement anormal).

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

**Triptans :** On a signalé, en pharmacovigilance, de rares cas de faiblesse, hyperréflexie et incoordination lors de prise concomitante d'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) et de sumatriptan (agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>). Si la prise concomitante d'un triptan et d'un ISRS (p. ex. : fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) est cliniquement justifiée, on conseille de surveiller adéquatement le patient. Il faut également songer à de telles interactions en cas de prise concomitante d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> et d'un ISRS (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).

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

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

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

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

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

**Cimétidine :** La concentration à l'état d'équilibre du chlorhydrate de paroxétine (30 mg/jour) augmentait de 50 % lors de coadministration de cimétidine (300 mg, 3 fois par jour), inhibiteur enzymatique connu, jusqu'à l'atteinte de l'état d'équilibre. Il faut envisager de réduire la posologie

du chlorhydrate de paroxétine, lorsqu'il est administré avec un inhibiteur enzymatique connu.

### **Interactions avec des aliments**

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

### **Interactions avec des plantes médicinales**

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

### **Interactions avec des épreuves de laboratoire**

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

#### **Généralités**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **Adultes**

### **Dépression**

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

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

### **Trouble obsessionnel-compulsif**

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

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

### **Trouble panique**

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

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

### **Phobie sociale (trouble d'anxiété sociale)**

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

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

### **Anxiété généralisée**

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

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

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

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

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

### **Populations particulières**

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

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

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

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

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

## **SURDOSAGE**

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

### **Symptômes de surdose**

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

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

### **Traitement de la surdose**

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

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

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

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

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

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

<b>En cas de surdose soupçonnée, contactez votre centre antipoison régional.</b>
--

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

La paroxétine est un inhibiteur sélectif puissant du recaptage de la sérotonine (5- hydroxytryptamine, ou 5-HT) (ISRS). Son action sur les neurones cérébraux serait responsable de ses propriétés antidépressives et anxiolytiques dans le traitement de la dépression, du trouble obsessionnel-compulsif (TOC), du trouble panique, de la phobie sociale, de l'anxiété généralisée et de l'état de stress post-traumatique (ESPT). La paroxétine est un dérivé de la phénylpipéridine, non apparentée chimiquement aux antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques. Lors d'études de liaison aux récepteurs, la paroxétine ne manifestait aucune affinité significative pour les récepteurs adrénergiques ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ) dopaminergiques, sérotoninergiques (5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>) ou histaminergiques de la membrane cérébrale de rat. On observait une faible affinité pour les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine. Les principaux dérivés de la paroxétine n'exercent pratiquement aucune inhibition du recaptage de la 5-HT.

### Pharmacocinétique

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

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

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

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

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

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

**Biotransformation :** L'élimination de la paroxétine s'effectue par biotransformation biphasique : effet de premier passage hépatique, puis voies métaboliques générales. L'effet de premier passage est considérable, mais il serait en partie saturable, ce qui explique l'augmentation de la biodisponibilité après doses multiples. La paroxétine subit une biotransformation partielle par les cytochromes P450 (2D6). La saturation de cette enzyme, à posologie clinique, serait responsable de la non-linéarité de la pharmacocinétique du médicament, en relation avec la dose et la durée du traitement. Le rôle de cette enzyme dans la biotransformation de la paroxétine évoque aussi la possibilité d'interactions médicamenteuses (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). La dose administrée serait en bonne partie oxydée en un dérivé catéchol intermédiaire, qui est ensuite

transformé (par méthylation et conjugaison) en dérivés sulfate et glucuroconjugué fortement polarisés. Les dérivés glucuroconjugué et sulfoconjugué de la paroxétine sont environ >10 000 et 3 000 fois moins puissants, respectivement, que la molécule mère comme inhibiteurs du recaptage de la 5-HT dans les synaptosomes de cerveau de rat.

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

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

### **Populations particulières et états pathologiques**

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

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

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

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

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

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

Les paramètres pharmacocinétiques varient considérablement entre patients.

**TABLEAU 5 Pharmacocinétique de la paroxétine après dose unique de 30 mg à des sujets normaux et insuffisants rénaux**

	<sup>a</sup> Insuffisance rénale grave [n=6]	<sup>b</sup> Insuffisance 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>1/2</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>1/2</sub> = demi-vie d'élimination terminale

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante (de 15 à 30 °C), à l'abri de l'humidité.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MINT-PAROXETINE est présenté sous forme de comprimés pelliculés ovales et biconvexes renfermant du chlorhydrate de paroxétine équivalent à 10 mg (comprimés jaunes), 20 mg (comprimés roses), 30 mg (comprimés bleus), de paroxétine sous forme de base libre. Les comprimés portent la gravure « PA » sur une face et la teneur du comprimé sur l'autre. Les comprimés à 10 et 20 mg sont sécables. Offert en flacons de 100 ou 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 (3x10) comprimés.

### Composition

Les comprimés MINT-PAROXETINE renferment soit 10 mg, 20 mg ou 30 mg de paroxétine (sous forme de chlorhydrate de paroxétine hémihydraté). Les comprimés contiennent les ingrédients non-médicinaux suivants : Phosphate de calcium dibasique dihydraté, hypromellose, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane, macrogol/peg 400, polysorbate 80, laque d'aluminium jaune D&C n° 10 (comprimés à 10mg seulement), jaune FD&C n° 6, laque d'aluminium jaune orangé FCF (comprimés à 10 mg seulement), Rouge D&C n° 30, laque d'aluminium rose *helindon* (comprimés à 20 mg seulement), bleu FD&C n° 2- laque d'aluminium carmin d'indigo (comprimés à 30 mg seulement).

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

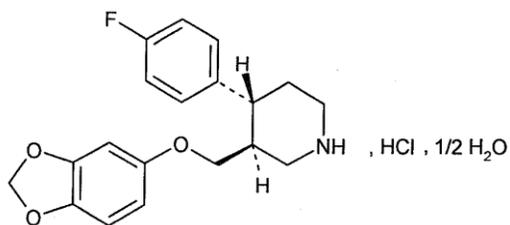
Dénomination internationale : Chlorhydrate de paroxétine hémihydraté

Nom chimique : (3S, 4R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yloxy) methyl]-4-(4-fluorophenyl)piperidine hydrochloride hemihydrate.

Formule moléculaire :  $C_{19}H_{21}ClFNO_{3.1/2} H_2O$

Poids moléculaire : 374,8 (sous forme de sel hémidraté)

Structure moléculaire :



Chlorhydrate de paroxétine hémihydraté

Propriétés physicochimiques :

*Description* : poudre cristalline blanche à blanc cassé

*Point de fusion* : 140°C – 147°C

pH : 5,0 à 6,0

Pouvoir rotatoire spécifique : -86° à -91°

## ESSAIS CLINIQUES

Une étude de biodisponibilité équilibrée, croisée, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes a été menée à l'insu auprès de 28 jeunes hommes adultes asiatiques en bonne santé et à jeun dans le but d'établir la bioéquivalence des comprimés MINT-PAROXETINE (chlorhydrate de paroxétine) à 30 mg de Mint Pharmaceuticals Inc., et des comprimés PAXIL® (chlorhydrate de paroxétine) à 30 mg de GlaxoSmithKline Inc., Canada).

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

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

\* Comprimés MINT-PAROXETINE par Mint Pharmaceuticals Inc.,

† Comprimés Paxil (fabriqués par GlaxoSmithKline Inc.), achetés au Canada.

§ Exprimée uniquement en tant que valeur médiane (plage)

€ Exprimée uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

### Dépression

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

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

de patients ayant présenté une rechute partielle<sup>1</sup> (15 %) était significativement plus faible que sous placebo (39 %). Le pourcentage de patients ayant présenté une rechute complète<sup>2</sup> était de 12 % sous chlorhydrate de paroxétine et de 28 % sous placebo. L'efficacité était similaire dans les deux sexes.

### **Trouble obsessionnel-compulsif**

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

### **Trouble panique**

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

### **Phobie sociale (trouble d'anxiété sociale)**

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

### **Anxiété généralisée**

---

<sup>1</sup> Rechute partielle : nécessite d'ajouter un autre antidépresseur + critères du DSM-III-R d'épisode dépressif majeur.

<sup>2</sup> Rechute complète : nécessite d'ajouter un autre antidépresseur + critères du DSM-III-R d'épisode dépressif majeur + aggravation des symptômes dépressifs depuis  $\geq 1$  semaine + augmentation de  $\geq 2$  points du score CGI-SI + score  $\geq 4$  à l'échelle CGI-SI (au moins modérément malade).

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

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

Deux études multicentriques de 12 semaines contrôlées par placebo (étude 1 et étude 2) ont démontré l'efficacité du 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 i) 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). Les deux paramètres d'efficacité primaires pour chacune de ces 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 réponders 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 (grande amélioration).

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. D'après le score total sur l'échelle CAPS-2 et la proportion de réponders (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.

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. Encore ici, le 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.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacologie animale**

*In vitro* : La paroxétine a fait preuve d'un grand pouvoir d'inhibition du recaptage de la 5-HT dans des synaptosomes hypothalamiques du rat ( $K_i = 1,1 \text{ nM}$ ), mais n'a exercé que des effets

relativement faibles sur le recaptage de la noradrénaline ( $K_i = 350$  nM). Les métabolites prédominants de la paroxétine, un sulfate et un glucuroconjugué, se sont révélés pour ainsi dire inactifs comme inhibiteurs du recaptage de la 5-HT. La paroxétine a une faible affinité pour les récepteurs cholinergiques muscariniques ( $K_i$  de 89 nM pour déplacer le [ $^3$ H] quinuclidinylbenzilate). Les études sur les animaux n'ont révélé que de faibles propriétés anticholinergiques.

Les méthodes de liaison avec un radioligand appliquées au cerveau du rat, *in vitro*, ont indiqué que la paroxétine, à des concentrations inférieures à 1  $\mu$ M, avait peu d'affinité pour les récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  et  $\beta$ , pour les récepteurs dopaminergiques 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 (MAO), 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 (0,3 à 1 mg/kg) d'antidépresseurs tricycliques ont provoqué une tachycardie prononcée, alors que la paroxétine administrée à des doses atteignant 10 mg/kg n'a pas eu d'effet sur la fréquence cardiaque.

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

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

### **Pharmacologie humaine**

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

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

## **TOXICOLOGIE**

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

### **Toxicité aiguë**

Par rapport à la dose clinique, la DL<sub>50</sub> de la paroxétine est très élevée chez le rat et la souris (environ 350 mg/kg).

### **Toxicité à long terme**

Les seuils de toxicité sont, chez le singe rhésus, de 4 à 10 fois et, chez le rat, de 6 à 15 fois supérieurs aux doses de l'intervalle posologique recommandé en clinique. À des doses plus élevées (40 mg/kg pendant 3 mois et 25 mg/kg pendant 12 mois), on a observé une lipidose dans plusieurs tissus du rat (poumons, ganglions lymphatiques mésentériques, épидидymes, tissus rétiens – 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.

### **Études sur la reproduction et l'altération de la fertilité**

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

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

### **Études de tératologie**

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'homme (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'homme selon la formule mg/m<sup>2</sup>. Ces études n'ont révélé aucun effet tératogène ou toxique sélectif sur les embryons.

### **Études sur l'immunotoxicité**

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

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

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

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

## RÉFÉRENCES

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

- tegmentum and midbrain raphe nuclei region. *Synapse*. 1991; 9(1): 14-26.
15. DuMouchel W. Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA spontaneous reporting. *Am Statistician*. 1999; 53: 177-202.
  16. DuMouchel W, Pregibon D. Empirical Bayes screening for multi-item associations. Actes de la 7e conférence internationale *ACM SIGKDD on Knowledge discovery and data mining*. 2001, 67-76.
  17. Dunbar GC, Cohn JB, Fabre LF, Feighner JP, Fieve RR, Mendels J et coll. A comparison of paroxetine, imipramine and placebo in depressed out-patients. *Br J Psychiatry*. 1991; 159: 394-398.
  18. Dunbar GC, Mewett S. Evaluation of Suicidal Thoughts and Acts with Paroxetine. Actes du 5e congrès de psychiatrie biologique (Florence). 1991: 36-37.
  19. Dunbar GC, Stoker MJ. Paroxetine in the Treatment of Melancholic and Severely Depressed Hospitalised Patients. *Eur Neuropsychopharmacol*; Résumés tirés du 4e congrès du collège européen de neuropsychopharmacologie (Monaco), 6-9 octobre 1991; 1(3):64.
  20. Dunbar GC. Paroxetine - An Effective Antidepressant with Impressive Safety Profile. *J Psychopharmacol*. 1990; 4(4): 257.
  21. Dunner DL, Cohn JB, Walshe T, III, Cohn CK, Feighner JP, Fieve RRet, et al. Two combined, multicentre double-blind studies of paroxetine and doxepin in geriatric patients with major depression. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 (Suppl): 57-60.
  22. Dunner DL, Dunbar GC. Optimal dose regimen for paroxetine. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 21-26.
  23. Eric L, Petrovic D, Loga S, Kobal M, Jakovljevic M, Mewett S. A Prospective, Double-Blind, Comparative, Multicentre Study of Paroxetine and Placebo in Preventing Recurrent Major Depressive Episodes. Actes du 5e congrès de psychiatrie biologique (Florence). 1991; 10-11.
  24. Fabre LF. A 6-week, double-blind trial of paroxetine, imipramine and placebo in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 (Suppl): 40-43.
  25. Feighner JP, Boyer WF. Paroxetine in the treatment of depression: a comparison with imipramine and placebo. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 (Suppl.): 44-47.
  26. Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Goetz D, Campeas RB, Fyer MR et al. An open trial of fluoxetine in the treatment of panic attacks. *J Clin Psychopharmacol*. 1987; 7(5): 329-332.
  27. Gould RA, Otto MW, Pollack MH, Yap L. Cognitive behavioral and pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: A preliminary metaanalysis. *Behavior Therapy*. 1997; 28(2): 285-305.

28. Greenough A, Khetriwal B. Pulmonary hypertension in the newborn. *Paediatr Respir Rev* 2005; 111-116.
29. Hartigan-Go K, Bateman DN, Nyberg G, Martensson E, Thomas SH. Concentration-related pharmacodynamic effects of thioridazine and its metabolites in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60(5): 543-553.
30. Hindmarch I, Harrison C. The effects of paroxetine and other antidepressants in combination with alcohol on psychomotor activity related to car driving. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 350: 45.
31. Hutchinson DR, Tong S, Moon CAL, Vince M, Clarke A. A Double Blind Study in General Practice to Compare the Efficacy and Tolerability of Paroxetine and Amitriptyline in Depressed Elderly Patients. *Br J Clin Res*. 1991; 2:43-57.
32. Johnson AM. An overview of the animal pharmacology of paroxetine. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 350:14-20.
33. Källén B. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch of Pediatr & Adolesc Med* 2004; 312-316.
34. Kennet GA, Lightowler S, De Biasi V, Stevens NC, Blackburn TP. m-CPP-induced mouth movements, a model of OCD? *Neuropsychopharmacol*. 1994; 10: 174-178.
35. Kennet GA, Lightowler S, Murphy O, De B, V, Stevens NC, Tulloch IF et coll. Chronic Treatment with Paroxetine and Fluoxetine, But Not Desipramine, Desensitizes 5-HT<sub>2C</sub> Receptor Function. *Br J Pharmacol*. 1994; 112(Proc Suppl):643.
36. Kerr JS, Sherwood N, Hindmarch I. The Comparative Psychopharmacology of the 5-HT Reuptake Inhibitors. *Hum Psychopharmacol*. 1991; 6(4): 313-317.
37. Kessler RC McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S et coll. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51(1): 8-19.
38. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52(12): 1048-1060.
39. Kiev A. A double-blind, placebo-controlled study of paroxetine in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 27-29.
40. Kim EJ & Yu BH. Increased cholesterol levels after paroxetine treatment in patients with panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2005; 597-599.
41. Kuhs H, Rudolf GA. Cardiovascular effects of paroxetine. *Psychopharmacology (Berl)* 1990; 102(3): 379-382.
42. Lara N, Baker GB, Archer S, Le-Melledo JM. Increased cholesterol levels during paroxetine administration in healthy men. *J Clin Psychiatry*. 2003 Dec; 1455-1459.

43. Mancini C, Ameringen MV. Paroxetine in social phobia. *J Clin Psychiatry*. 1996; 57(11): 519-522.
44. Marshall RD, Beebe KL, Oldham M, Zaninelli R. Efficacy and safety of paroxetine treatment for chronic PTSD: a fixed-dose, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(12): 1982-1988.
45. Mason I. Paroxetine Hailed for Care Advance on Older Therapies. *Hosp Doctor*. 1991 (18 Avril): 34.
46. Mertens C, Pintens H. A double-blind, multicentre study of paroxetine and mianserin in depression. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 350: 45.
47. Nelson DR, Pratt GD, Palmer KR, Johnson AM, Bowery NG. Effect of paroxetine, a selective 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor, on betaadrenoceptors in rat brain: autoradiographic and functional studies. *Neuropharmacology*. 1991; 30(6): 607-616.
48. Oehrberg S, Christiansen PE, Behnke K, Borup AL, Severin B, Soegaard J et coll. Paroxetine in the treatment of panic disorder-A randomized double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*. 1995; 167(3): 374-379.
49. Pollack MH, Zaninelli R, Goddard A, McCafferty JP, Bellew KM, Burnham D.B et coll. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62(5): 350-357.
50. Rasmussen JGC, Johnson AM. Incidence of Seizures During Treatment with Antidepressants, Including the New Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitor, Paroxetine. Actes du 5e congrès de psychiatrie biologique (Florence). 1991: 40-41.
51. Rickels K, Amsterdam J, Clary C, Fox I, Schweizer E, Weise C. The efficacy and safety of paroxetine compared with placebo in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 30-32.
52. Ringold AL. Paroxetine Efficacy in social phobia. *J Clin Psychiatry*. 1994; 55(8): 363-364.
53. Rocca P, Fonzo V, Scotta M, Zanalda E, Ravizza L. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95(5): 444-450.
54. Ross R. Atherosclerosis. Dans : Bennet et Plum, rédacteurs. Cecil Textbook of Medicine. 20ème éd. 1996. p. 292-3.
55. Shrivastava RK, Shrivastava , Overweg N, Blumhardt CL. A double-blind comparison of paroxetine, imipramine and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 48-51.
56. Smith WT, Glaudin V. A placebo-controlled trial of paroxetine in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 36-39.

57. Solomon SD, Davison JR Trauma: prevalence, impairment, service use, and cost. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58 Suppl. 9: 5-11.
58. Stein MB, Chartier MJ, Hazen AL, Kroft CD, Chale RA, Cote D et coll. Paroxetine in the treatment of generalized social phobia: open-label treatment and double-blind placebo- controlled discontinuation. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16(3): 218-222.
59. Thomas DR, Nelson DR, Johnson AM. Biochemical effects of the antidepressant paroxetine, a specific 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor. *Psychopharmacology (Berl)*. 1987; 93(2): 193-200.
60. Tucker P, Zaninelli R, Yehuda R, Ruggiero L, Dillingham K, Pitts CD. Paroxetine in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: results of a placebocontrolled, flexible- dosage trial. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62(11): 860-868.
61. Tulloch IF, Johnson AM. The pharmacologic profile of paroxetine, a new selective serotonin reuptake inhibitor. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 Suppl: 7-12.
62. Von Bahr C, Movin G, Nordin C, Liden A, Hammarlund-Udenaes M, Hedberg A et al. Plasma levels of thioridazine and metabolites are influenced by the debrisoquin hydroxylation phenotype. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49(3): 234-240.
63. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson D et coll. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics*. Janvier 2000; 14-20.
64. Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51(5):355-364.
65. Monographie de produit Paxil<sup>®</sup>, Numéro de contrôle de la présentation : 171597, Date de révision : le 18 mars 2014.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Pr MINT-PAROXÉTINE

##### Comprimés de paroxétine USP

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

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

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Raisons d'utiliser ce médicament :

MINT-PAROXÉTINE vous a été prescrit par votre médecin pour soulager vos symptômes de :

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

##### Les effets de ce médicament :

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

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas MINT-PAROXÉTINE si :

- vous êtes allergique à ce produit ou à l'un de ses ingrédients entrant dans sa composition. (Voir la liste des ingrédients à la fin de cette section.)
- vous prenez actuellement, ou avez pris récemment, un antidépresseur de la famille des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) (p. ex., sulfate de phénelzine,

moclobémide) ou du linézolide, un antibiotique inhibiteur de la MAO.

- vous prenez actuellement, ou avez pris récemment, de la thioridazine ou du pimozide.

##### L'ingrédient médicamenteux :

Chlorhydrate de paroxétine

##### Les ingrédients non médicamenteux importants

Phosphate de calcium dibasique dihydraté, , hypromellose, glycolate d'ammonium sodique, stéarate de magnésium, jaune Opadry, rose Opadry et bleu Opadry.

Hypromellose, dioxyde de titane, macrogol/peg 400, polysorbate 80, laque d'aluminium jaune D&C n° 10 (comprimés à 10mg seulement), jaune FD&C n° 6, laque d'aluminium jaune orangé FCF (comprimés à 10 mg seulement), Rouge D&C n° 30, laque d'aluminium rose *helindon* (comprimés à 20 mg seulement), bleu FD&C n° 2- laque d'aluminium carmin d'indigo (comprimés à 30 mg seulement).

##### Les formes posologiques :

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

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

MINT-PAROXÉTINE ne doit pas être employé chez les enfants de moins de 18 ans.

##### Apparition ou aggravation de problèmes émotionnels ou comportementaux :

Il est important que vous ayez une bonne communication avec votre médecin sur la façon dont vous vous sentez. Il peut également s'avérer utile de discuter de vos sentiments et de votre traitement avec un ami ou un proche qui pourra vous indiquer s'il croit que votre état s'aggrave.

Certains patients peuvent se sentir plus mal lorsqu'ils entreprennent un traitement à l'aide de médicaments comme MINT-PAROXÉTINE ou qu'ils en modifient la dose. Vous pourriez vous sentir plus anxieux ou avoir des idées d'automutilation ou d'actes visant à blesser autrui, surtout si vous avez déjà eu envie de vous faire du mal par le passé. Ces changements émotionnels peuvent se produire chez les patients qui prennent des médicaments comme la paroxétine, peu importe la maladie dont ils souffrent ou l'âge qu'ils ont, bien que cela puisse être plus fréquent chez les patients âgés de 18 à 24 ans. **Le cas échéant, consultez votre médecin immédiatement.** Ne cessez pas de prendre MINT-PAROXÉTINE de votre propre chef.

Si vous êtes une personne âgée ou encore si vous souffrez d'ostéoporose ou présentez d'autres facteurs de risque importants de fractures, la prise de MINT-PAROXETINE peut accroître le risque de fractures. Vous devez être particulièrement prudent afin d'éviter les chutes surtout si vous avez des étourdissements ou si votre pression artérielle est basse.

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

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

- toutes vos maladies, y compris vos antécédents de convulsions, de maladie du foie ou des reins ou de trouble cardiaque;
- tous les médicaments (délivrés sur ordonnance ou non) que vous prenez, ou que vous avez pris récemment, surtout s'il s'agit d'un antidépresseur inhibiteur de la monoamine oxydase (comme le sulfate de phénelzine ou le moclobémide) ou d'un autre antidépresseur, de la thioridazine, du pimozide, d'un médicament visant à prévenir les convulsions (anticonvulsivant), d'un médicament contre la maladie de Parkinson ou d'un médicament renfermant du tryptophane;
- si vous prenez du tamoxifène (utilisé pour traiter le cancer du sein);
- si vous avez déjà eu une réaction allergique à des médicaments, à des aliments, etc.;
- les produits naturels ou à base de plantes médicinales que vous prenez (le millepertuis, par exemple);
- si vous êtes enceinte, si vous songez à le devenir ou si vous allaitez;
- votre consommation d'alcool ou de drogues illicites,
- si vous conduisez un véhicule ou effectuez des tâches dangereuses dans le cadre de votre travail;
- si vous avez eu une fracture récemment ou si on vous a dit que vous souffrez d'ostéoporose ou que vous présentez des facteurs de risque d'ostéoporose.
- si vous avez un trouble de la coagulation du sang (saignement) ou si on vous a dit que votre nombre de plaquettes est bas
- si vous souffrez de glaucome ou avez une pression élevée dans les yeux.

**Effets sur la grossesse et les nouveau-nés :**

Comme il est mentionné ci-dessus, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre quelque médicament que ce soit, y compris MINT-PAROXETINE. **Si vous prenez déjà MINT-PAROXETINE et que vous venez d'apprendre que vous êtes enceinte, vous devez consulter votre médecin immédiatement. Vous devez également parler avec votre médecin si vous prévoyez devenir enceinte.**

**Prise de MINT-PAROXETINE au début de la grossesse :**

Certaines études laissent supposer un risque accru de malformations congénitales, particulièrement de malformations cardiaques, chez les nouveau-nés dont la mère a pris du chlorhydrate de paroxétine durant les premiers mois de la grossesse. Ces études ont révélé qu'environ 2 nouveau-nés sur 100 (2 %) dont la mère avait reçu de la paroxétine en début de grossesse avaient une malformation cardiaque, alors que le taux normal dans la population en général est de 1 nouveau-né sur 100 (1 %). De plus, dans les cas où le chlorhydrate de paroxétine avait été employé, on fait état de naissances prématurées, bien qu'on ne sache pas si ces cas de prématurité sont attribuables à l'emploi de chlorhydrate de paroxétine.

**Prise de MINT-PAROXETINE plus tard dans la grossesse : Complications possibles à la naissance (secondaires à la prise d'un antidépresseur récent, y compris MINT-PAROXETINE) :**

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

Dans la plupart des cas, la mère avait pris un antidépresseur récent durant le troisième trimestre de sa grossesse. Ces symptômes correspondent à un effet indésirable direct de l'antidépresseur sur le bébé ou peut-être à un syndrome causé par l'arrêt brusque du médicament. Normalement, ces symptômes se résorbent avec le temps. Cependant, si votre enfant manifeste un de ces symptômes, communiquez avec votre médecin dans les plus brefs délais.

**Hypertension artérielle pulmonaire persistante et antidépresseurs récents, y compris MINT-PAROXETINE :**

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

Si vous êtes enceinte et que vous prenez un ISRS ou un antidépresseur récent, vous devez discuter avec votre médecin des risques et des avantages liés aux diverses options thérapeutiques. Il est important que vous n'arrêtiez PAS de prendre ces médicaments sans consulter d'abord votre médecin. Consultez la section EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE pour de plus amples renseignements.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

**N'employez pas MINT-PAROXETINE si vous prenez, ou avez pris récemment (dans les deux dernières semaines), des inhibiteurs de la monoamine oxydase, du chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène), de la thioridazine ou du pimozide.**

**Vous devez informer votre médecin si vous prenez, ou avez pris récemment, des médicaments (médicament d'ordonnance, en vente libre ou produits naturels ou à base de plantes médicinales), particulièrement :**

- les autres antidépresseurs, tels que les ISRS et certains antidépresseurs tricycliques;
- les autres médicaments affectant la sérotonine, comme le lithium, le linézolide, le tramadol, le tryptophane, le millepertuis et les triptans employés dans le traitement de la migraine;
- certains médicaments utilisés pour traiter la douleur comme le fentanyl (utilisé en anesthésie ou pour traiter la douleur chronique), le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine;
- le tamoxifène, qui est utilisé pour traiter le cancer du sein ou les troubles de la fertilité;
- certains médicaments employés pour traiter les patients ayant des battements cardiaques irréguliers (arythmies);
- certains agents utilisés pour le traitement de la schizophrénie;
- certains médicaments destinés au traitement de la dépression bipolaire, comme le lithium;
- une association de fosamprénavir et de ritonavir, utilisée pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH);
- la procyclidine, employée pour traiter la maladie de Parkinson ou d'autres troubles du mouvement;
- le métoprolol, destiné au traitement de l'hypertension artérielle et de l'angine;
- certains médicaments pouvant affecter la coagulation du sang et augmenter les saignements, comme les anticoagulants oraux (p. ex., la warfarine, le dabigatran), l'aspirine et d'autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens (p. ex., l'ibuprofène);
- certains médicaments destinés au traitement de l'épilepsie;
- de façon générale, la consommation de boissons alcoolisées doit être réduite au minimum ou évitée complètement pendant le traitement par MINT-PAROXETINE.
- certains médicaments utilisés pour soulager la toux, comme le dextrométhorphan.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

- Il est très important que vous preniez MINT-PAROXETINE exactement comme votre médecin l'a prescrit. Généralement, la plupart des gens prennent entre 20 mg et 40 mg de MINT-PAROXETINE par jour pour la dépression, le trouble

obsessionnel-compulsif, le trouble panique, la phobie sociale (trouble d'anxiété sociale), le trouble d'anxiété généralisée et le trouble de stress post-traumatique, bien que votre médecin peut entamer votre traitement pour le trouble panique par une dose de 10 mg par jour.

- Prenez les comprimés le matin, de préférence avec des aliments. Avalez-les tout rond avec de l'eau. Vous ne devez ni 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 MINT-PAROXETINE n'agisse.
- Poursuivez votre traitement selon les directives, jusqu'à ce que votre médecin vous dise de l'arrêter.
- Vous devez consulter votre médecin avant d'arrêter de prendre votre médicament par vous-même.

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

### Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre comprimé un matin, prenez-le dès que vous constatez cet oubli. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle le lendemain matin et ainsi de suite. N'essayez pas de compenser une dose oubliée en prenant une double dose.

### Surdosage :

Si vous avez pris un grand nombre de comprimés à la fois, communiquez immédiatement avec votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche, même si vous vous sentez bien. Montrez le contenant de comprimés au médecin.

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

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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

Si vous manifestez une réaction allergique (y compris éruption cutanée, urticaire, enflure, difficulté à respirer) ou des effets secondaires sévères ou inhabituels, cessez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin.

Les effets secondaires les plus courants de MINT-PAROXETINE sont les suivants :

- nausées/vomissements
- bouche sèche
- somnolence

- faiblesse
- étourdissements
- transpiration
- tremblements
- nervosité
- troubles du sommeil
- gain de poids
- problèmes sexuels
- Même si les troubles psychiatriques sont souvent associés à une baisse de la libido, de la satisfaction sexuelle et de la qualité des rapports sexuels, le traitement à l'aide de ce médicament peut aggraver davantage ces paramètres.

Une baisse de l'appétit, la constipation, la diarrhée, des rêves anormaux (y compris les cauchemars) ou les maux de tête sont aussi possibles.

Habituellement, le chlorhydrate de paroxétine ne nuit pas aux activités quotidiennes des gens, mais certains patients ont sommeil quand ils le prennent. Si tel est votre cas, vous ne devez pas conduire ni faire fonctionner de machines.

MINT-PAROXETINE peut entraîner une augmentation des taux de cholestérol chez certains patients.

**Symptômes liés à l'arrêt du traitement**

Consultez votre médecin avant de cesser de prendre MINT-PAROXETINE ou d'en réduire la dose. Divers symptômes, notamment étourdissements, sensation de tête légère, nausées, vomissements, agitation ou nervosité, anxiété, transpiration, maux de tête, troubles du sommeil, sensations de choc électrique et acouphènes (bourdonnement, chuintement, sifflement, tintement et autres bruits persistants dans les oreilles), et d'autres symptômes ont été signalés après l'arrêt du traitement par le chlorhydrate de paroxétine ou une réduction de la dose. De tels symptômes peuvent aussi se manifester si vous oubliez une dose. Normalement, ces symptômes disparaissent d'eux-mêmes. Si des symptômes comme ceux énumérés ou d'autres surviennent, informez-en immédiatement votre médecin. Il se peut qu'il doive ajuster la posologie de MINT-PAROXETINE pour soulager les symptômes. Consultez également la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour de plus amples renseignements.

**Effets sur les nouveau-nés**

Certains nouveau-nés dont la mère avait pris un ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) ou un antidépresseur récent, comme MINT-PAROXETINE, durant la grossesse ont présenté des symptômes comme les suivants : difficultés à nourrir l'enfant et/ou difficulté à respirer, énervement et pleurs constants. Si votre enfant manifeste un de ces symptômes, communiquez le plus rapidement possible avec votre médecin. Consultez aussi la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour de plus amples renseignements.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Sollicitez sans tarder des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Hallucinations [visions ou sons étranges]		✓	
	Mouvements incontrôlables du corps ou du visage		✓	
	Incapacité d'uriner		✓	
Rare	Réactions allergiques [éruption cutanée s'accompagnant de rougeur et de bosses, urticaire, démangeaisons, enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflement, éruptions cutanées]			✓
	Réactions allergiques (uniquement éruption cutanée)		✓	
	Faible taux de sodium dans le sang [symptômes de fatigue, faiblesse, confusion combinés à des muscles douloureux, raides ou non coordonnés]		✓	
	Akathisie [sensation d'agitation et incapacité de rester assis ou debout sans bouger]		✓	
	Manie [comportement et pensées hyperactifs]		✓	
	Convulsions [perte de conscience s'accompagnant de tremblements incontrôlables (« crises »)]			✓
	Syndrome des jambes sans repos (envie irrépressible de bouger les jambes)		✓	

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

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Sollicitez sans tarder des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare	Glaucome [augmentation de la pression dans les yeux, douleur oculaire et vision brouillée]			
Très rare	Syndrome sérotoninergique [combinaison de la plupart ou de la totalité des symptômes suivants : confusion, agitation, transpiration, tremblements, frissons, forte fièvre, hallucinations, réflexe soudain des muscles (secousse), battements du cœur rapides]			✓
	Augmentation de la pression dans les yeux [symptômes de douleur aux yeux et de vision trouble]		✓	
	Saignements gastro-intestinaux [vomissements de sang ou présence de sang dans les selles]			✓
	Trouble du foie [symptômes comprenant nausées, vomissements, perte d'appétit avec démangeaisons, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée]		✓	
	Une éruption cutanée étendue et sévère s'accompagnant d'ampoules et de peau qui pèle, souvent accompagnée de plaies ou douleur à la bouche et aux yeux.			✓

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

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Sollicitez sans tarder des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Consultez la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Altérations émotionnelles ou comportementales (colère, anxiété, pensées suicidaires ou de violence)</li> <li>Pensées de mort ou de suicide</li> </ul>		✓	
				✓

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous observez un effet inattendu pendant votre traitement par MINT-PAROXETINE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT LE CONSERVER**

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

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES  
SOUPÇONNÉS**

**Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :**

- En ligne [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866 234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au : **Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa, Ontario  
K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

**REMARQUE :** Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous aurez peut-être à consulter de nouveau ce dépliant. Ne le jetez pas avant d'avoir terminé de prendre votre médicament. On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé auprès de Mint Pharmaceuticals Inc.

Date de révision : le 24 juillet 2014