

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-PAROXETINE

**Comprimés de paroxétine
Norme Apotex**

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

Antidépresseur, antiobsessionnel, antipanique, anxiolytique, traitement de la phobie sociale et traitement de l'état de stress post-traumatique

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Weston, Ontario
M9L 1T9**

Numéro de contrôle : 244187

**DATE DE RÉVISION :
16 novembre 2020**

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 5 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 6 |
| RÉACTIONS INDÉSIRABLES..... | 14 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 22 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 27 |
| SURDOSE | 30 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 31 |
| RANGEMENT ET STABILITÉ | 34 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 34 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 35 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 35 |
| ESSAIS CLINIQUES | 36 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 39 |
| TOXICOLOGIE..... | 41 |
| RÉFÉRENCES..... | 43 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS | 48 |

Pr APO-PAROXETINE

Comprimés de paroxétine (sous forme de chlorhydrate de paroxétine) –
Norme Apotex

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme / teneur | Tous les Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---------------------------------------|---|
| Orale | Comprimés à 10 mg, à 20 mg et à 30 mg | Dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium, ainsi que ces colorants (tous sur laque d'aluminium) : jaune D&C n° 10 et jaune FD&C n° 6 (comprimés à 10 mg seulement), rouge D&C n° 30 (comprimés à 20 mg seulement), et bleu FD&C n° 2 (comprimés à 30 mg seulement) |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

Dépression

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

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

Trouble obsessionnel-compulsif

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

Trouble panique

APO-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 quatre 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 de « tête légère » ou d'évanouissement imminent; 9) déréalisation (sensation d'irréalité) ou dépersonnalisation (détachement de soi-même); 10) peur de perdre la maîtrise de soi; 11) peur de mourir; 12) paresthésies (engourdissement ou picotements); 13) frissons ou bouffées de chaleur.

Phobie sociale

APO-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 activités mondaines, 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, la vie sociale, ou cause une détresse importante.

Anxiété généralisée

APO-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

APO-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 décès ou un risque de mort ou de blessures importantes, ou des 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, *flashs-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 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 d'APO-PAROXETINE au long cours

L'efficacité au long cours de la 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 APO-PAROXETINE 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 qu'il existe des différences relatives au profil pharmacocinétique de la paroxétine entre les patients âgés et les adultes plus jeunes, et que ces différences pourraient modifier les profils d'innocuité ou d'efficacité. 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)

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

CONTRE-INDICATIONS

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

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase : On a signalé, lors de la coadministration d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), des réactions graves et parfois mortelles (dont hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité autonome parfois accompagnée de fluctuation rapide des signes vitaux, et changements de l'état mental dont agitation extrême progressant vers le délire et le coma). Ces réactions sont également survenues, après arrêt récent d'un ISRS, 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). Par conséquent, APO-PAROXETINE ne doit pas être associé à un IMAO (y compris le linézolide, antibiotique et inhibiteur réversible non sélectif de la MAO, et le bleu de méthylène [chlorure de méthylthioninium]) ni administré moins de 2 semaines après la fin d'un traitement par un IMAO. Après 2 semaines, on peut commencer avec prudence un traitement par APO-PAROXETINE, avec augmentation graduelle de la posologie jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale. Il faut attendre 2 semaines, après l'arrêt d'APO-PAROXETINE, avant de commencer un traitement par un IMAO.

Thioridazine : 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* donne à penser 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. APO-PAROXETINE ne doit donc pas être administré en association avec la thioridazine, ni moins de 2 semaines après la fin d'un traitement par de la thioridazine. Il faut également attendre 2 semaines après l'arrêt d'un traitement par APO-PAROXETINE avant de commencer un traitement par la thioridazine.

Pimozide : La coadministration d'APO-PAROXETINE et de pimozide est contre-indiquée, car la paroxétine fait augmenter la concentration plasmatique de pimozide. Cette augmentation peut provoquer un allongement de l'intervalle QT et causer des arythmies graves, 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 : données des essais cliniques contrôlés par placebo

- Selon de récentes analyses de bases de données issues d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur l'innocuité des ISRS et d'autres nouveaux antidépresseurs, l'utilisation de ces médicaments chez des patients de moins de 18 ans pourrait être associée à des changements comportementaux et émotionnels, dont un risque accru d'idées et de comportements suicidaires comparativement au placebo.
- 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 relatif de ces médicaments.

Adultes et enfants : données additionnelles

- On a fait état, dans certains essais cliniques et rapports de pharmacovigilance portant sur les ISRS et d'autres nouveaux antidépresseurs, d'événements indésirables graves de type agitation associés à des actes pouvant nuire au patient ou à d'autres, tant chez l'enfant que chez l'adulte. Les événements indésirables de type agitation comprennent l'akathisie, l'agitation, la désinhibition, la labilité émotionnelle, l'hostilité, l'agressivité et la dépersonnalisation. Dans certains cas, ces événements se sont produits quelques semaines après le début du traitement.

Un suivi clinique rigoureux visant à déceler toute pensée suicidaire ou tout autre indicateur de comportement possiblement suicidaire est recommandé chez les patients de tous âges. Un tel suivi comprend notamment la surveillance des changements comportementaux et émotionnels de type agitation.

Selon une méta-analyse de la FDA qui examinait les essais cliniques contrôlés par placebo portant sur l'utilisation d'antidépresseurs chez les patients adultes (âgés de 18 à 24 ans) atteints de troubles psychiatriques, les patients ayant reçu le médicament à l'étude présentaient un risque accru de comportement suicidaire, comparativement aux patients qui avaient reçu le placebo.

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

Arrêt du traitement par APO-PAROXETINE

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

Traitement par APO-PAROXETINE pendant la grossesse – Effets sur le nouveau-né

Des études épidémiologiques sur l'issue de la grossesse après la prise d'antidépresseurs durant le premier trimestre ont signalé un risque accru de malformations congénitales, surtout de malformations cardiovasculaires (p. ex., communication interventriculaire ou interauriculaire) sous paroxétine. Si une grossesse survient sous APO-PAROXETINE, on doit envisager de passer à d'autres options thérapeutiques. Chez une patiente enceinte donnée, il ne faut poursuivre le traitement par APO-PAROXETINE 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 à la paroxétine, aux ISRS (inhibiteurs sélectifs 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 APO-PAROXETINE à une femme enceinte au troisième trimestre, le médecin devrait donc bien évaluer les risques et les avantages du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, Troisième trimestre de la grossesse).

Dysfonction sexuelle

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

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

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

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

Des précautions additionnelles sont présentées ci-dessous.

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir les données chez l'animal dans la section TOXICOLOGIE.

Appareil cardiovasculaire

La paroxétine n'a pas été étudiée (ni utilisée à fréquence appréciable) en présence d'infarctus du myocarde récent ou de maladie cardiaque instable. En présence de maladie cardiaque, les précautions d'usage s'imposent.

Maladies concomitantes

L'expérience clinique avec la paroxétine en présence de certaines maladies généralisées concomitantes est limitée. La prudence s'impose lors de l'utilisation d'APO-PAROXETINE en présence de maladies ou d'affections pouvant perturber le métabolisme ou la réponse hémodynamique.

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 d'APO-PAROXETINE.

Endocrinologie et métabolisme

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

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

Hématologie

Saignement anormal : Les ISRS, dont APO-PAROXETINE, pourraient augmenter le risque de saignement en altérant l'agrégation plaquettaire. L'utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique (AAS), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine et d'autres anticoagulants pourrait accroître davantage ce risque. Des observations cliniques et des études épidémiologiques (études de cas témoins et études de cohorte) ont démontré l'existence d'une association entre l'utilisation de médicaments qui nuisent au recaptage de la sérotonine et la manifestation de saignements gastro-intestinaux. Les saignements reliés aux ISRS varient des ecchymoses, hématomes, épistaxis et pétéchies aux hémorragies pouvant mettre la vie du patient en danger. Des cas de saignement gastro-intestinal et gynécologique ont été signalés après un traitement par la paroxétine.

Il faut informer les patients du risque de saignement associé à l'utilisation concomitante d'APO-PAROXETINE et d'AINS, d'AAS ou de tout autre médicament affectant la coagulation (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments affectant la fonction plaquettaire). Il faut faire preuve de prudence chez les patients qui présentent des antécédents de trouble hémorragique ou des facteurs prédisposants (p. ex., thrombocytopénie) (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Foie / voies biliaires / pancréas

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

Immunitaire

Hypersensibilité : L'enrobage du comprimé à 10mg contient un colorant azoïque (laque d'aluminium FD&C jaune no 6) qui pourrait causer des réactions allergiques.

Neurologie

Épilepsie : Comme tous les antidépresseurs, APO-PAROXETINE doit être utilisé avec prudence en présence d'épilepsie.

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

Syndrome sérotoninergique / syndrome malin des neuroleptiques : Dans de rares cas, un syndrome sérotoninergique ou un tableau clinique évoquant le syndrome malin des neuroleptiques ont été signalés sous paroxétine, plus particulièrement en association avec d'autres sérotoninergiques et/ou neuroleptiques/antipsychotiques. Ces syndromes pouvant mettre la vie du patient en danger, on doit interrompre l'administration d'APO-PAROXETINE et amorcer un traitement symptomatique d'appoint à l'apparition d'un ensemble de symptômes tels que : hyperthermie, rigidité, myoclonies, instabilité du système nerveux autonome avec possible fluctuation rapide 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, APO-PAROXETINE 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 neuroleptiques/antipsychotiques (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Ophtalmologie

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

Psychiatrie

Suicide : Le risque de tentative de suicide, qui fait partie de la dépression, peut persister jusqu'à la rémission. Les patients atteints de dépression, qu'ils prennent ou non des antidépresseurs, peuvent présenter une aggravation de leurs symptômes dépressifs ou encore voir apparaître des idées ou des comportements suicidaires. Néanmoins, il faut surveiller de près les patients à risque suicidaire élevé tout au long du traitement et envisager une éventuelle hospitalisation. Pour diminuer le risque de surdose, il faut prescrire la plus petite quantité d'APO-PAROXETINE 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 en présence 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 paroxétine ont présenté des réactions maniaques. Dans le sous-groupe des patients bipolaires, la fréquence de manie était de 2 %. Comme tous les médicaments efficaces contre la dépression, APO-PAROXETINE doit être utilisé avec prudence en présence d'antécédents maniaques.

Un épisode de dépression majeure peut constituer la première manifestation d'un trouble bipolaire. Chez les patients atteints de trouble bipolaire, le risque d'épisode maniaque augmente avec l'administration d'antidépresseurs en monothérapie. 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 de l'association APO-PAROXETINE et ECT n'ont pas été étudiées.

Reins

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

Insuffisance rénale : APO-PAROXETINE subissant une importante biotransformation hépatique, l'excrétion de la molécule mère dans l'urine est peu importante. Toutefois, des études pharmacocinétiques sur dose unique en présence d'insuffisance rénale cliniquement importante donnent à penser que le taux sérique de paroxétine est élevé dans ce contexte. Il faut donc user de prudence avec la paroxétine et utiliser une posologie réduite en présence d'insuffisance rénale importante sur le plan clinique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale).

Fonction sexuelle / reproduction

Dysfonction sexuelle: Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dysfonction sexuelle.**

Qualité du sperme : Certaines études cliniques ont montré que les ISRS (dont la 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 TOXICOLOGIE, Études de reproduction et de 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 prise d'antidépresseurs durant le premier trimestre ont indiqué un risque accru de malformations congénitales, notamment de malformations cardiovasculaires (p. ex. : communication interventriculaire ou interauriculaire), sous paroxétine. Les données donnent à penser que le risque de malformation cardiovasculaire chez le nouveau-né est d'environ 1/50 (2 %) lorsque la mère est sous paroxétine pendant la grossesse alors que, dans la population en général, ce risque est évalué à 1/100 (1 %). De manière générale, la gravité des communications anormales varie des formes asymptomatiques à résolution spontanée aux formes symptomatiques nécessitant une correction chirurgicale. Les données sur la gravité des communications anormales signalées dans les études ne sont pas disponibles.

APO-PAROXETINE et grossesse (en cours ou désirée) :

Les patientes qui deviennent enceintes sous APO-PAROXETINE, de même que celles qui désirent le devenir, doivent être avisées du risque accru (estimation actuelle) qu'APO-PAROXETINE pose au fœtus, comparativement à d'autres antidépresseurs. L'examen de bases de données supplémentaires et la mise à jour des analyses pourraient modifier l'estimation actuelle du risque. On doit envisager d'autres options thérapeutiques, dont le passage à un autre antidépresseur ou à un traitement non pharmacologique (p. ex. : thérapie cognitivo-comportementale). Chez une patiente donnée, il ne faut poursuivre le traitement par APO-PAROXETINE que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques potentiels.

À cause du risque de symptômes liés à l'arrêt du traitement, on recommande de diminuer graduellement la posologie d'APO-PAROXETINE plutôt que d'interrompre brusquement le traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt du traitement par APO-PAROXETINE, RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables liées 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 indiqué, chez certains nouveau-nés exposés à la paroxétine, aux ISRS (inhibiteurs sélectifs 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. Les observations cliniques signalées comprennent : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, troubles de l'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperréflexie, 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 APO-PAROXETINE 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, Troisième trimestre de la grossesse).

Risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante et exposition à des ISRS (y compris la paroxétine):

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

Femmes que allaitement : La concentration de paroxétine est la même dans le lait maternel et dans le plasma de la mère. 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) : APO-PAROXETINE n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation, et INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, Pédiatrie (< 18 ans); POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, Pédiatrie (< 18 ans)).

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

Gériatrie (≥ 65 ans) : La concentration plasmatique 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 la posologie d'entretien devraient être maintenues à la plus faible dose quotidienne cliniquement efficace possible (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'évaluation d'environ 800 sujets âgés (≥ 65 ans) sous paroxétine (de 10 à 40 mg par jour) dans les essais cliniques 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 généralisées ou de la prise d'autres médicaments.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Augmentation du taux sérique de cholestérol : Lors des essais cliniques contrôlés par placebo chez les patients dont les taux de lipides étaient mesurés avant et pendant le traitement, la fréquence d'une augmentation d'au moins 45 mg/dl (par rapport aux valeurs de départ) était de 6,6 % sous paroxétine par rapport à 2,6 % sous placebo (voir RÉACTIONS 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 sous-jacents.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Effets indésirables fréquemment observés

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

Réactions indésirables ayant motivé l'arrêt du traitement :

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

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

Essais cliniques

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

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

Effets observés depuis la commercialisation Des signalements spontanés de réactions indésirables liées à l'arrêt (brusque, surtout) de la paroxétine ont fait état des réactions suivantes : étourdissements, perturbations sensorielles (dont paresthésies, sensations de décharge électrique et acouphènes), agitation / instabilité psychomotrice, anxiété, nausées, tremblements, confusion, diarrhée, vomissements, sudation, céphalées et troubles du sommeil (rêves anormaux). Ces symptômes sont généralement légers ou modérés, mais ils sont parfois graves. Ils surviennent généralement dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement, mais on a signalé de très rares cas de symptômes analogues lors de l'oubli d'une dose. Les symptômes, généralement transitoires, disparaissent pour la plupart en 2 semaines; on a toutefois signalé des symptômes prolongés chez certains patients (2 à 3 mois et plus). On a également signalé des symptômes liés à l'arrêt du traitement avec d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine.

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

Réactions indésirables rapportées au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables pourrait différer de celle observée en pratique. Cette fréquence ne saurait être comparée à celle obtenue lors d'essais cliniques sur un autre produit. Les informations provenant d'essais cliniques permettent de relever les événements indésirables 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 paroxétine ont été administrées dans 4 126 cas de dépression, 542 cas de TOC, 469 cas de trouble panique, 522 cas de phobie sociale, 735 cas d'anxiété généralisée et 676 cas d'état de stress post-traumatique. Les réactions indésirables associées à la paroxétine ont été notées par les investigateurs à partir d'une terminologie de leur choix.

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

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

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

Le médecin doit réaliser que ces chiffres ne permettent pas de prédire la fréquence des effets secondaires 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 signalées 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 par placebo à court terme sur la dépression (posologie variable) – Réactions indésirables survenues pendant le traitement¹

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

| Système ou organe | Terme privilégié | Paroxétine (n = 421) | Placebo (n = 421) |
|-------------------|---|-------------------------|----------------------|
| | * Impuissance | 2,5 % | 0,5 % |
| | * Troubles génitaux féminins ⁶ | 1,8 % | 0,0 % |

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

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

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

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

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

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

⁵ Difficultés mictionnelles, miction par à-coups.

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

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

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

| | | Trouble obsessionnel-compulsif | | Trouble panique | | Phobie sociale | | Anxiété généralisée | | État de stress post-traumatique | |
|------------------|---|--------------------------------|-------|-----------------|-------|----------------|-------|---------------------|-------|---------------------------------|-------|
| | Aggravation de la toux Trouble respiratoire ¹ | 1,1 % | 1,9 % | 2,3 % | 1,5 % | 0,7 % | 0,9 % | 0,8 % | 0,8 % | 1,2 % | 0,6 % |
| | - | - | - | - | - | - | - | 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 % |

Tableau 2 (suite)

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

| | | Trouble obsessionnel-compulsif | | Trouble panique | | Phobie sociale | | Anxiété généralisée | | État de stress post-traumatique | |
|--------------------------|---|--------------------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|---------------------------------|----------------------|
| Système ou organe | Terme privilégié | 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) |
| Appareil génito-urinaire | Éjaculation anormale ² | 23,3 % | 1,3 % | 20,5 % | 0,9 % | 27,6 % | 1,1 % | 24,7 % | 2,0 % | 12,6 % | 1,6 % |
| | Dysménorrhée ² | 1,4 % | 1,9 % | 2,0 % | 2,3 % | 4,6 % | 4,4 % | 1,3 % | 1,2 % | 1,6 % | 1,3 % |
| | Impuissance ² | 8,2 % | 1,3 % | 5,4 % | 0,0 % | 5,3 % | 1,1 % | 4,2 % | 3,0 % | 9,2 % | 0,5 % |
| | Troubles génitaux féminins ^{2,3} | 3,3 % | 0,0 % | 8,9 % | 0,5 % | 8,6 % | 0,6 % | 4,4 % | 0,6 % | 4,8 % | 0,6 % |
| | Rétention urinaire | 3,3 % | 1,1 % | 2,1 % | 0,3 % | 1,6 % | 1,8 % | 1,0 % | 0,6 % | 1,0 % | 0,2 % |
| | Mictions difficiles | 3,3 % | 0,4 % | 0,4 % | 0,3 % | 1,9 % | 0,0 % | 1,0 % | 0,0 % | 0,6 % | 0,0 % |
| | Infection des voies urinaires | 1,5 % | 1,1 % | 2,1 % | 1,2 % | 0,2 % | 1,2 % | 1,2 % | 1,1 % | 0,6 % | 0,8 % |

1. Comprend les effets indésirables signalés par ≥ 2 % des patients sous paroxétine pour TOC, trouble panique, phobie sociale, anxiété généralisée ou état de stress post-traumatique, sauf les effets suivants, survenus aussi ou plus souvent sous placebo que sous paroxétine : (TOC) dépression, 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 l'anorgasmie et la difficulté à atteindre l'orgasme

Dysfonctionnement sexuel associé aux ISRS, en fonction du sexe :

Bien souvent, les perturbations de la libido, de la performance et de la satisfaction sexuelles résultent d'un trouble psychiatrique, mais elles peuvent également résulter du traitement pharmacologique. En particulier, des données donnent à penser que les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) peuvent produire de telles perturbations sexuelles. De plus, des rapports font état de cas de dysfonction sexuelle prolongée où les symptômes ont persisté malgré l'arrêt du traitement par les ISRS.

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

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

La fourchette de fréquence des réactions indésirables sexuelles signalées, 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

| | <i>Paroxétine</i> | <i>Placebo</i> |
|-------------------------|--------------------------|-----------------------|
| n (hommes) | 1 446 | 1 042 |
| Baisse de la libido | 6-15 % | 0-5 % |
| Difficulté éjaculatoire | 13-28 % | 0-2 % |
| Impuissance | 2-9 % | 0-3 % |
| n (femmes) | 1 822 | 1 340 |
| Baisse de la libido | 0-9 % | 0-2 % |
| Difficulté orgasmique | 2-9 % | 0-1 % |

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

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

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 signalé 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 taux de lipides étaient mesurés 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 des augmentations d'au moins 45 mg/dl (par rapport aux valeurs de départ) était de 6,6 % sous paroxétine par rapport à 2,6 % sous placebo.

Pédiatrie

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

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

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

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

Troubles du système immunitaire : des réactions allergiques graves (y compris réactions anaphylactoïdes et œdème de Quincke) ont été observées, très rarement.

Appareil cardiovasculaire

Fréquentes : hypertension, 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, AVC, trouble vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque congestive, extrasystoles, baisse de débit cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, pâleur, phlébite, embolie pulmonaire, extrasystoles supraventriculaires, thrombose, varice, trouble vasculaire, céphalée vasculaire.

Peau

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

Endocrinologie

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

Appareil digestif

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

Sang et lymph

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

Métabolisme et nutrition

Fréquentes : gain de poids, perte de poids, augmentation du taux de cholestérol. **Peu fréquentes** : œdème, hyperglycémie, œdème périphérique, soif. **Rares** : augmentation de la phosphatase alcaline, de la bilirubine, cachexie, déshydratation, goutte, hypocalcémie, hypoglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie (surtout en gériatrie) résultant parfois d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH, 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, convulsions, dépersonnalisation, hallucinations, hyperkinésie, hypertonie, mauvaise coordination, manque d'émotions, réaction maniaque, réaction paranoïde, troubles de la pensée, hypoesthésie. **Rares** : anomalies à l'EEG, démarche anormale, réaction antisociale, œdème cérébral, choréo-athétose, paresthésie péri-buccale, confusion, délire, idées délirantes, diplopie, toxicomanie, dysarthrie, dyskinésie, dystonie, euphorie, fasciculations, convulsions généralisées, hostilité, hyperalgésie, hypokinésie, hystérie, augmentation de la libido, réactions maniaco-dépressives, méningite, myélite, névralgie, neuropathie, nystagmus, psychose, dépression psychotique, augmentation des réflexes, stupeur, torticolis, syndrome de sevrage.

Appareil respiratoire

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*, mastodyn  e*, cystite, dysménorrhée*, dysurie, m  norrhagie*, 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 urinaires, anomalies du bilan rénal, douleur rénale, mastite*, néphrite, oligurie, salpingite*, arrêt de la spermatog  nese*, 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 de sécrétion inappropriée d'ADH, symptômes évoquant l'hyperprolactinémie et la galactorrhée, troubles menstruels (notamment m  norrhagie, métrorrhagie, et aménorrhée), vision trouble, symptômes extrapyramidaux, dont akathisie (agitation physique et psychomotrice, dont impossibilité de rester immobile [assis ou debout], généralement associée à une détresse subjective), bradykinésie, phénomène de la roue dentée, dystonie, hypertonie, crise oculogyre (associée à la coadministration de pimo  ide), tremblements et trismus, rêves anormaux (dont des 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 de la 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 APO-PAROXETINE et RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables liées à l'arrêt du traitement [ou à une réduction de posologie]).

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 2D6 du cytochrome P₄₅₀ (CYP2D6), responsable de la biotransformation de la débrisoquine et de la spartéine. Environ 5 à 10 % des personnes de race blanche sont des métaboliseurs lents de la débrisoquine et de la spartéine. À l'équilibre, la C_{min(ég)} médiane de la paroxétine (20 mg/jour) chez les métaboliseurs lents (n = 8) atteignait environ le triple de la valeur mesurée chez les métaboliseurs rapides (n = 9). La portée clinique du phénomène n'est pas établie, mais l'inhibition de CYP2D6 par la paroxétine pourrait faire augmenter la concentration plasmatique des médicaments métabolisés par cette isoenzyme qui seraient administrés en concomitance. Il faut envisager de réduire la posologie des médicaments dont la biotransformation dépend de CYP2D6, ou celle de la paroxétine, et/ou surveiller les concentrations plasmatiques, surtout lorsque la paroxétine est administrée conjointement avec des médicaments à index thérapeutique étroit.

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

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

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

Interactions avec des médicaments

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase : La coadministration d'APO-PAROXETINE et d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (dont le linézolide, antibiotique et inhibiteur réversible non sélectif de la MAO, et le bleu de méthylène [chlorure de méthylthioninium]) 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 d'APO-PAROXETINE 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 pointes, et la mort subite (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Pimozide : Dans une étude ouverte sur des volontaires sains, l'ajout d'une dose unique de 2 mg de pimozide à la paroxétine à l'équilibre (posologie ajustée à 60 mg par jour) était associé à une augmentation moyenne de la SSC du pimozide de 151 % et de sa C_{max} de 62 %, par rapport aux valeurs observées en monothérapie. 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 d'APO-PAROXETINE est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Inhibiteurs neuromusculaires : Des études *in vitro* et un petit nombre de rapports cliniques donnent à penser que certains antidépresseurs, dont la paroxétine, pourraient réduire l'activité plasmatique de la cholinestérase et entraîner ainsi une prolongation de l'inhibition neuromusculaire de la succinylcholine.

Médicaments biotransformés par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P₄₅₀ (CYP2D6) : Dans deux études, l'administration quotidienne de paroxétine (20 mg/jour) augmentait, à l'équilibre, la moyenne des paramètres pharmacocinétiques suivants de la désipramine, après dose unique (100 mg), chez les métaboliseurs rapides : C_{max} (X 2), SSC (X 6) et T_{1/2} (X 3-5). La coadministration de paroxétine à l'équilibre ne perturbait pas davantage l'élimination de la désipramine chez les métaboliseurs lents. On manque de données pour formuler des recommandations concernant l'ajustement posologique des antidépresseurs tricycliques ou de la paroxétine, en cas de coadministration. Il pourrait être nécessaire, le cas échéant, de surveiller la concentration plasmatique de l'antidépresseur tricyclique.

La coadministration de paroxétine et d'autres médicaments dont la biotransformation repose sur CYP2D6 n'a pas été étudiée formellement, mais il pourrait être nécessaire de réduire la posologie de la paroxétine ou de l'autre médicament. Les médicaments dont la biotransformation dépend de CYP2D6 comprennent certains antidépresseurs tricycliques (p. ex. : 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. APO-PAROXETINE 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 abaissait significativement le taux plasmatique de paroxétine (~ 60 % dans une étude). L'ajustement posologique éventuel doit être motivé par l'effet clinique (tolérabilité et efficacité).

Tamoxifène : Le tamoxifène, sous l'effet du CYP2D6, se transforme en un dérivé actif important, l'endoxifène, qui contribue significativement à l'efficacité du tamoxifène. 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 lorsqu'administré en association avec un ISRS, dont APO-PAROXETINE).

Médicaments biotransformés par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P₄₅₀ (CYP3A4) : Dans une étude d'interaction *in vivo* où de la paroxétine et de la terfénadine (substrat de CYP3A4) étaient coadministrées, à l'équilibre, la paroxétine n'avait aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la terfénadine. De plus, des études *in vitro* ont montré que le kétoconazole, un inhibiteur puissant de CYP3A4, présentait une activité inhibitrice sur le métabolisme de plusieurs substrats de cette enzyme (p. ex. : terfénadine, astémizole, cisapride, triazolam et cyclosporine) qui était au moins 100 fois plus importante que celle de la paroxétine. Si le rapport entre la 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 de CYP3A4, l'effet inhibiteur de la paroxétine sur l'activité de l'isoenzyme CYP3A4, on ne s'attend pas à ce 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 d'APO-PAROXETINE.

Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques : La paroxétine étant fortement liée aux protéines plasmatiques, l'administration d'APO-PAROXETINE à un patient recevant un autre médicament fortement lié aux protéines peut faire augmenter la fraction libre de l'autre médicament, ce qui pourrait provoquer des 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 paroxétine et d'alcool n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée. On doit conseiller aux patients d'éviter l'alcool durant leur traitement par APO-PAROXETINE.

Anticholinergiques : On a signalé que la paroxétine augmentait significativement la biodisponibilité générale de la procyclidine. Le taux plasmatique de procyclidine (5 mg/jour) à l'équilibre augmentait d'environ 40 % lors de l'administration concomitante de 30 mg de paroxétine jusqu'à l'équilibre. 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 (~ 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. La SSC de la paroxétine diminuait en moyenne de 25 % et la $T_{1/2}$ de 38 %, par rapport à la paroxétine en monothérapie. L'effet de la paroxétine sur la pharmacocinétique du phénobarbital n'a pas été étudié. Au départ, aucun ajustement posologique de la 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 à 900 mg/jour] : n = 6; phénytoïne [250 à 400 mg/jour] : n = 6; valproate sodique [300 à 2 500 mg/jour] : n = 8), la coadministration 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, aucun ajustement posologique initial d'APO-PAROXETINE n'est requis 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 d'APO-PAROXETINE et d'anticonvulsivants peut faire augmenter la fréquence des réactions indésirables.

Antipsychotiques / syndrome malin des neuroleptiques : Comme avec d'autres ISRS, il faut user de prudence avec APO-PAROXETINE chez des patients prenant déjà des antipsychotiques/neuroleptiques, puisqu'on a signalé 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 lorsqu'APO-PAROXETINE est coadministré avec d'autres médicaments ou substances pouvant affecter les neurotransmetteurs sérotoninergiques, notamment : tryptophane, triptans, inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, lithium, fentanyl et les produits analogues, dextrométhorphan, tramadol, tapentadol, péthidine, méthadone et pentazocine ou millepertuis (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique / syndrome malin des neuroleptiques). La coadministration d'APO-PAROXETINE et d'IMAO (dont le linézolide, antibiotique et inhibiteur réversible non sélectif de la MAO) est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Médicaments affectant la fonction plaquettaire (p. ex., AINS, AAS et autres anticoagulants) :

La libération de sérotonine par les plaquettes joue un rôle important dans l'hémostase. Les études épidémiologiques (études cas-témoin et études de cohorte) qui ont démontré l'association entre les psychotropes qui nuisent au recaptage de la sérotonine et les saignements dans le tractus gastro-intestinal supérieur ont également démontré que l'utilisation concomitante d'un AINS, d'AAS ou d'un autre anticoagulant pourrait accroître le risque de saignement. On a signalé des modifications de l'effet des anticoagulants, notamment l'augmentation des saignements, lorsque les ISRS étaient administrés en association avec la warfarine. Il faut surveiller étroitement les patients qui reçoivent de la warfarine et chez qui on instaure ou on interrompt un traitement par APO-PAROXETINE (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Saignement anormal).

Lithium : Dans une étude sur des patients déprimés stabilisés sous lithium, on n'a observé 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 d'APO-PAROXETINE et de lithium.

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

Tryptophane : Le tryptophane peut subir une biotransformation en sérotonine. Comme d'autres inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, APO-PAROXETINE peut entraîner des réactions indésirables s'il est coadministré avec du tryptophane (principalement : céphalées, nausées, sudation, étourdissements, ainsi que syndrome sérotoninergique). On ne recommande donc pas la coadministration d'APO-PAROXETINE 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 la 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 paroxétine et de neuroleptiques n'ayant pas été étudiés, on doit user de prudence lors de la coadministration d'APO-PAROXETINE et de ces médicaments.

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

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

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

Cimétidine : La concentration à l'équilibre de la paroxétine (30 mg/jour) augmentait d'environ 50 % lors de la coadministration de cimétidine (300 mg, 3 fois par jour), un inhibiteur enzymatique connu. Il faut envisager de réduire la posologie de paroxétine, lorsqu'APO-PAROXETINE est administré avec un inhibiteur enzymatique connu.

Interactions avec des aliments

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

Interactions avec des plantes médicinales

Millepertuis : Comme avec d'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

APO-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 d'APO-PAROXETINE chez les patients âgés ou affaiblis, ainsi qu'en présence d'atteinte rénale ou hépatique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières).

APO-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 deux 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 combien de temps un patient devrait recevoir de la paroxétine. On convient généralement que les épisodes dépressifs aigus devraient être traités pendant au moins plusieurs mois. On ignore si la posologie d'antidépresseur permettant d'obtenir une rémission est identique à celle permettant de maintenir l'euthymie à long terme.

Une évaluation systématique de l'efficacité du chlorhydrate de paroxétine a montré que l'efficacité du médicament persistait au moins 6 mois à des doses moyennes d'environ 30 mg/jour (voir ESSAIS CLINIQUES, Dépression).

Arrêt du traitement : Des symptômes associés à l'arrêt de la paroxétine ont été signalés dans les essais cliniques et en pharmacovigilance. Lors d'arrêt du traitement, il faut surveiller l'apparition de symptômes, quels qu'ils soient, indépendamment de l'indication du traitement par APO-PAROXETINE au départ (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt du traitement par APO-PAROXETINE, et RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables liées à l'arrêt du traitement [ou à une réduction de posologie]).

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

Adultes

Dépression

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

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

Trouble obsessionnel-compulsif

Posologie usuelle chez l'adulte : La posologie de départ d'APO-PAROXETINE est de 20 mg/jour. La posologie d'APO-PAROXETINE recommandée dans le traitement du TOC est de 40 mg/jour.

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

Trouble panique

Posologie usuelle chez l'adulte : La posologie de départ d'APO-PAROXETINE recommandée dans le traitement du trouble panique est de 10 mg/jour. La posologie recommandée d'APO-PAROXETINE contre le trouble panique est de 40 mg par jour.

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

Phobie sociale

Posologie usuelle chez l'adulte : 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.

Fourchette 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.

Anxiété généralisée

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

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

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

Populations particulières :

Grossesse :

Des études épidémiologiques sur l'issue de la grossesse après prise d'antidépresseurs durant le premier trimestre ont signalé un risque accru de malformations congénitales, notamment de malformations cardiovasculaires (p. ex. : communication interventriculaire ou interauriculaire), sous paroxétine. Si une grossesse survient sous APO-PAROXETINE, 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. Chez une patiente donnée, il ne faut poursuivre le traitement par APO-PAROXETINE 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 les détails à la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Des rapports de pharmacovigilance ont signalé, chez certains nouveau-nés exposés à la paroxétine, aux ISRS 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 d'APO-PAROXETINE à une femme enceinte au troisième trimestre, le médecin devrait donc bien évaluer les risques et les avantages du traitement. Le médecin pourrait envisager de réduire graduellement la posologie d'APO-PAROXETINE au cours du troisième trimestre.

Gériatrie (> 65 ans) : L'administration d'APO-PAROXETINE en gériatrie est associée à une augmentation de la concentration plasmatique 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 : APO-PAROXETINE n'est pas indiqué chez l'enfant de moins de 18 ans (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation).

Atteinte rénale ou hépatique : APO-PAROXETINE 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 et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

SURDOSE

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

Symptômes 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 de l'usage clinique.**

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

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 d'APO-PAROXETINE, 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. On recommande d'effectuer un ECG et de surveiller la fonction cardiaque en présence de toute anomalie. Le traitement doit s'ajuster au contexte clinique, ou suivre les recommandations du centre antipoison, là où la ressource est offerte.

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 APO-PAROXETINE. Dans ce contexte, l'accumulation de la molécule mère et des dérivés actifs de l'antidépresseur tricyclique augmente le risque de manifestations cliniques importantes, et exige de surveiller étroitement le patient plus longtemps.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacocinétique

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

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

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

Chez de *jeunes volontaires sains* sous paroxétine à 20 mg/jour durant 15 jours, le pic moyen de concentration plasmatique était d'environ 41 ng/ml à l'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.

Aux concentrations thérapeutiques, 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 des doses multiples. La paroxétine subit une biotransformation partielle par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P₄₅₀ (CYP2D6). La saturation de cette enzyme, à posologie clinique, serait responsable de la non-linéarité de la pharmacocinétique du médicament, en relation avec la dose et la durée du traitement. Le rôle de cette enzyme dans la biotransformation de la paroxétine évoque la possibilité d'interactions médicamenteuses (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 glucuroconjugés fortement polarisés. Les dérivés glucuroconjugés et sulfoconjugés de la paroxétine sont environ > 10 000 et 3 000 fois moins puissants, respectivement, que la molécule mère comme inhibiteurs du recaptage de la 5-HT dans les synaptosomes de cerveau de rat.

Excrétion : Après dose unique ou doses multiples de 20 à 50 mg de paroxétine, la demi-vie d'élimination moyenne chez le sujet sain serait d'environ 24 heures, mais on a signalé des variations entre 3 et 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'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 indique que la clairance de la paroxétine est 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 légère à grave, le taux sérique de 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 user de prudence avec la paroxétine en pareil contexte (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières).

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

| | Sujets sains jeunes (n = 22) | Sujets sains âgés (n = 22) | Insuffisance hépatique* (n = 10) |
|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|--|
| $C_{\max(\text{éq})}$ (ng/ml) | 41 (12-90) | 87 (18-154) | 87 (11-147) |
| $T_{\max(\text{éq})}$ (h) | 5,0 (3-7) | 5,0 (1-10) | 6,4 (2-11) |
| $C_{\min(\text{éq})}$ (ng/ml) | 21 (4-51) | 58 (9-127) | 66 (7-128) |
| $\text{SSC}_{(\text{éq})}$ (ng·h/ml) | 660 (179-1 436) | 1 580 (221-3 286) | 1 720 (194-3 283) |
| $T_{1/2}$ (h) | 19 (8-43) | 31 (13-92) | 66 (17-152) |

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

Les paramètres pharmacocinétiques varient considérablement entre patients.

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

| | ^a Insuffisance rénale grave (n = 6) | ^b Insuffisance rénale modérée (n = 6) | ^c Sujets sains jeunes (n = 6) |
|--------------------------|--|--|--|
| C_{\max} (ng/ml) | 46,2 (35,9-56,7) | 36 (3,6-59,4) | 19,8 (1,4-54,8) |
| T_{\max} (h) | 6,5 (4,0-11,0) | 4,8 (1,5-9,0) | 4,3 (1-7) |
| SSC_4 (ng·h/ml) | 2 046 (605-3 695) | 1 053 (48-2 087) | 574 (21-2 196) |
| $T_{1/2}$ (h) | 29,7 (10,9-54,8) | 18,3 (11,2-32,0) | 17,3 (9,6-25,1) |

^a Clairance de la créatinine = 13-27 ml/min; ^b Clairance de la créatinine = 32-46 ml/min; ^c Clairance de la créatinine > 100 ml/min

Abréviations :

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

SSC_4 = surface sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps, entre 0 et l'infini

$T_{1/2}$ = demi-vie d'élimination terminale

RANGEMENT ET STABILITÉ

- Conservez le médicament à la température ambiante, entre 15° et 30 °C (59° et 86 °F), à l'abri de l'humidité.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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

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

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

COMPOSITION : En plus du chlorhydrate de paroxétine, chaque comprimé pelliculé contient les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium, ainsi que ces colorants (tous sur laque d'aluminium) : jaune D&C n° 10 et jaune FD&C n° 6 (comprimés à 10 mg seulement), rouge D&C n° 30 (comprimés à 20 mg seulement), et bleu FD&C n° 2 (comprimés à 30 mg seulement).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Produit actif

Dénomination internationale : chlorhydrate de paroxétine

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

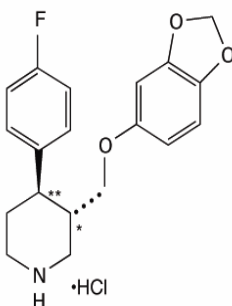
ou

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

Formule moléculaire : $C_{19}H_{20}NO_3F \cdot HCl$

Poids moléculaire : 374,8 g/mol (sel hémihydrate)
365,8 g/mol (sel anhydre)
329,4 g/mol (base libre)

Structure moléculaire :



chlorhydrate de paroxétine

Propriétés physicochimiques : *Description :* solide de blanc à blanc cassé

Point de fusion : 120-138 °C

pKa et pH :

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

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

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

Coefficient de partage huile-eau :

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

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

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

ESSAIS CLINIQUES

Dépression

L'efficacité de la paroxétine dans le traitement de la dépression a été établie dans six essais cliniques contrôlés par placebo de 6 semaines, menés chez des patients atteints de dépression (18 à 73 ans). La paroxétine s'est avérée significativement plus efficace contre la dépression que le placebo, d'après les mesures suivantes : échelle de dépression de Hamilton (HDRS), item Humeur dépressive sur l'échelle de Hamilton et gravité de la maladie sur l'échelle CGI (Impression clinique globale) (CGI-SI).

On a mené une étude chez des patients en consultation externe, atteints de trouble dépressif majeur récurrent, ayant répondu à la paroxétine (score total HDRS < 8) lors d'une première phase ouverte de 8 semaines; les patients étaient ensuite randomisés pour continuer sous paroxétine ou recevoir un placebo durant 1 an. Sous paroxétine, le pourcentage de patients ayant présenté une rechute partielle (15 %) était significativement plus faible que sous placebo (39 %)¹. Le pourcentage de patients ayant présenté une rechute complète² sous paroxétine (12 %) était également significativement inférieur à celui des patients ayant reçu le placebo (28 %). L'efficacité était similaire chez les deux sexes.

Trouble obsessionnel-compulsif

Trois essais cliniques à double insu de 12 semaines, contrôlés par placebo, ont évalué l'efficacité de la paroxétine contre le trouble obsessionnel-compulsif : deux études à doses variables (20 à 60 mg/jour) et une étude à doses fixes (20, 40 et 60 mg/jour). L'étude à dose fixe et l'une des études à doses variables ont permis de conclure à une différence statistiquement significative par rapport au placebo, en faveur de la paroxétine, en ce qui concerne les variations moyennes entre le début et la fin de l'étude des résultats obtenus à l'échelle de TOC Yale-Brown et/ou à l'échelle de TOC du National Institute of Mental Health.

¹ Rechute partielle : nécessité d'ajouter un autre antidépresseur + critères du DSM-III-R d'épisode dépressif majeur.

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

Dans l'étude à doses fixes, le pourcentage de patients obtenant une amélioration « marquée ou très marquée » à l'échelle CGI-SI à la fin de l'étude était de 15 % (13/88) sous placebo, de 20 % (17/85) sous paroxétine à 20 mg/jour, de 36 % (30/83) sous paroxétine à 40 mg/jour et de 37 % (31/83) sous paroxétine à 60 mg/jour. Dans les deux études à doses variables, le pourcentage de réponse (mêmes critères) était de 28 % (28/99) et de 25 % (19/75) sous placebo, alors qu'il atteignait 45 % (89/198) et 35 % (28/79) sous paroxétine, respectivement.

Trouble panique

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

Phobie sociale

Un essai clinique à doses fixes et deux essais à doses variables, contrôlés par placebo, de 12 semaines, ont évalué l'efficacité de la paroxétine contre la phobie sociale. Elles ont permis de conclure à une différence statistiquement significative, par rapport au placebo, en faveur de la paroxétine, en ce qui concerne les variations moyennes entre le début et la fin de l'étude des résultats obtenus à l'échelle de phobie sociale de Liebowitz, et dans le pourcentage de 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 à 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 paroxétine était de 54,9 % (50/91) et de 65,7 % (90/137), respectivement.

Anxiété généralisée

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

État de stress post-traumatique

L'efficacité de la paroxétine contre l'état de stress post-traumatique (ESPT) a été démontrée dans deux études multicentriques, contrôlées par placebo, de 12 semaines (étude 1 et étude 2), menées chez des adultes remplissant les critères du DSM-IV pour l'ESPT.

Les outils d'évaluation de l'étude étaient i) échelle d'ESPT administrée par le clinicien (CAPS-2) et ii) la cote à l'item Amélioration globale de l'échelle d'impression clinique globale (CGI-I). L'échelle CAPS-2 est un instrument multiple mesurant les trois groupes de symptômes de l'ESPT : revivre l'événement / souvenirs envahissants, évitement/émoussement et activation neurovégétative. Les deux paramètres d'efficacité principaux de ces études étaient i) changement du score total à l'échelle CAPS-2 (17 items) entre le début et la fin de l'étude et ii) proportion de réponders à l'échelle CGI-I (réponders = score de 1 [amélioration très marquée] ou de 2 [amélioration marquée]).

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

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

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

Études de biodisponibilité comparative

Deux études de biodisponibilité comparative ont été menées auprès de volontaires sains – l'une à jeun, l'autre non à jeun. La vitesse et le taux d'absorption de la paroxétine ont été mesurés et comparés après administration orale de 30 mg de paroxétine (un comprimé d'APO-PAROXETINE ou de Paxil®). Les résultats obtenus sont résumés dans les tableaux suivants.

| Étude à jeun : Résumé des études de biodisponibilité comparative | | | |
|---|--|-------------------|---|
| Paroxétine (dose : 1 x 30 mg) – Données d'observation | | | |
| Paramètre | Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | Rapport des moyennes géométriques (%)** |
| | APO-PAROXETINE | Paxil®† | |
| SSC _T (ng•h/ml) | 181 323 (114) | 178 313 (114) | 101,7 |
| SSC _i (ng•h/ml) | 209 391 (149) | 202 385 (163) | 102,3 |
| C _{max} (ng/ml) | 11,5 15,6 (72) | 11,6 15,7 (69) | 99,1 |
| T _{max} (h)* | 6,00 (18) | 6,61 (22) | - |
| t _{1/2} (h)* | 14,0 (67) | 13,4 (74) | - |
| * Moyenne arithmétique (CV %). | | | |
| ** Basé sur la moyenne des moindres carrés. | | | |
| † Paxil®, fabriqué par SmithKline Beecham Pharma, a été acheté au Canada. | | | |

| Étude sans jeûne : Résumé des études de biodisponibilité comparative | | | |
|---|--|-------------------|---|
| Paroxétine (dose : 1 x 30 mg) – Données d’observation | | | |
| Paramètre | Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | Rapport des moyennes géométriques (%)** |
| | APO-PAROXETINE | Paxil®† | |
| SSC _T (ng•h/ml) | 139 209 (81) | 144 210 (77) | 96,2 |
| SSC _I (ng•h/ml) | 146 224 (87) | 151 224 (83) | 96,4 |
| C _{max} (ng/ml) | 7,70 9,91 (61) | 7,56 9,20 (54) | 101,8 |
| T _{max} (h)* | 5,79 (28) | 6,74 (28) | - |
| t _{1/2} (h)* | 13,5 (37) | 13,2 (34) | - |
| * Moyenne arithmétique (CV %). | | | |
| ** Basé sur la moyenne des moindres carrés. | | | |
| † Paxil®, fabriqué par SmithKline Beecham Pharma, a été acheté au Canada. | | | |

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

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

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

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

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

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

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

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

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

Pharmacologie humaine

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

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

TOXICOLOGIE

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

Toxicité à court terme

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

Toxicité à long terme

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

Cancérogenèse

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

Études de reproduction et de fertilité

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

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

Études de tératologie

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

Études d'immunotoxicité

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

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

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

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