

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

CITALOPRAM-ODAN (comprimés de citalopram, USP)

Comprimés de citalopram à 20 et 40 mg
(bromhydrate de citalopram)

Antidépresseur

Odan Laboratories Ltd.
325 Stillview Avenue
Pointe-Claire, Quebec
H9R 2Y6

Date de révision :
28 Mars 2013

Numéro de contrôle : 157547

Table de matière

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	27
SURDOSAGE.....	29
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	31
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	32
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	32
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	34
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	34
ESSAIS CLINIQUES	35
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	37
TOXICOLOGIE	40
RÉFÉRENCES.....	44
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	47

CITALOPRAM-ODAN
(comprimés de citalopram, USP)
Comprimés de citalopram à 20 et 40 mg
(bromhydrate de citalopram)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé 20 mg, 40 mg	amidon de maïs, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, glycérol, crospovidone, stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 4000 et dioxyde de titane.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

Citalopram-Odan (bromhydrate de citalopram) est indiqué pour :

- le soulagement des symptômes de la dépression.

Le taux de rechute était significativement plus bas chez les patients recevant Citalopram que chez les patients recevant un placebo dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo qui ont été réalisées sur une période de 24 semaines chez des patients qui avaient répondu à 6 ou 8 semaines de traitement symptomatique par Citalopram (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Néanmoins, le médecin qui opte pour un traitement prolongé par citalopram doit périodiquement réévaluer l'intérêt du traitement à long terme chez son patient.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Au sein de la population âgée, on recommande des doses plus faibles et une dose maximale plus faible (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Gériatrie** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie**).

Pédiatrie (< 18 ans) :

Citalopram n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Risque de changements comportementaux et émotionnels, voire d'automutilation**).

CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui présentent une hypersensibilité au bromhydrate de citalopram ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **Formes posologiques, composition et conditionnement** de la monographie.

INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE

Des réactions graves ont été signalées chez des patients qui recevaient en concomitance un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) et un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou du moclobémide, un IMAO réversible, et chez des patients qui ont commencé à prendre un IMAO peu de temps après avoir mis fin à leur traitement par un ISRS (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). L'administration concomitante d'un ISRS et d'un IMAO a été associée à des réactions indésirables graves, parfois mortelles, notamment : hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome avec risque de fluctuations des signes vitaux, et altération de l'état mental, y compris une agitation extrême progressant vers le delirium et le coma. Dans certains cas, les symptômes étaient évocateurs d'un syndrome sérotoninergique.

Il est donc recommandé de ne pas prescrire le citalopram en association avec un IMAO ou d'attendre 14 jours après l'arrêt d'un traitement par un IMAO (y compris le linézolide, un antibiotique inhibant la monoamine oxydase de manière non sélective et réversible, ainsi que le bleu de méthylène, un IMAO) avant d'amorcer un traitement par le citalopram. De même, un délai de 14 jours après l'arrêt d'un traitement par le citalopram doit s'écouler avant le début d'un traitement par un IMAO.

PIMOZIDE

Le citalopram ne doit pas être administré en concomitance avec le pimozide, un antipsychotique, car les résultats d'une étude comparative sur le citalopram (mélange racémique) indiquent que l'usage concomitant des deux médicaments est associé à un risque accru d'allongement de l'intervalle QTc par rapport au pimozide administré seul. Cette interaction pharmacodynamique apparente est survenue en l'absence d'une interaction pharmacocinétique cliniquement significative; on ignore le mécanisme en cause (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT

Citalopram est contre-indiqué en présence d'un allongement connu de l'intervalle QT ou d'un syndrome du QT long congénital (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire/Allongement de l'intervalle QT; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre du programme de pharmacovigilance; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, SURDOSAGE**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

GÉNÉRALITÉS

RISQUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, VOIRE D'AUTOMUTILATION :

Enfants et adolescents : Données tirées d'essais cliniques comparatifs avec placebo

- Des analyses récentes de bases de données d'essais cliniques sur l'innocuité des ISRS et des autres antidépresseurs de nouvelle génération laissent supposer que l'utilisation de ces médicaments chez des patients de moins de 18 ans pourrait être associée à des changements comportementaux et émotionnels et peut être même comporter un risque accru d'idées et de comportements suicidaires par rapport à un placebo.
- Le petit nombre de patients dans les bases de données d'essais cliniques et la variabilité des taux enregistrés dans les groupes placebo ne permettent pas de tirer des conclusions fiables quant à l'innocuité relative de ces médicaments.

Adultes, enfants et adolescents : Données supplémentaires

- Lors d'essais cliniques et de programmes de pharmacovigilance sur les ISRS et les autres des adolescents et des adultes – on a signalé des effets indésirables sévères de type agitation couplés à des actes d'automutilation ou à des comportements agressifs à l'égard d'autrui. Ces effets indésirables de type agitation sont les suivants : acathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, agressivité, dépersonnalisation. Dans certains cas, ces effets indésirables sont apparus plusieurs semaines après le début du traitement.
- Il est conseillé de suivre rigoureusement l'état clinique du patient, peu importe son âge, afin de déceler les idées suicidaires ou tout autre indice du risque de comportement suicidaire. Cette surveillance inclut les changements comportementaux et émotionnels de type agitation.

La FDA a publié une méta-analyse d'essais cliniques avec placebo sur l'emploi d'antidépresseurs chez des adultes de 18 à 24 ans atteints de troubles psychiatriques selon laquelle les antidépresseurs augmentent le risque de comportement suicidaire par rapport au placebo.

Symptômes de retrait

On NE doit PAS mettre fin abruptement au traitement par le citalopram en raison du risque de symptômes de retrait. Lorsque le médecin décide d'arrêter un traitement par un ISRS ou un autre antidépresseur de nouvelle génération, on recommande une baisse graduelle de la dose par opposition à un arrêt soudain.

ABANDON DU TRAITEMENT PAR LE CITALOPRAM

Il est fréquent que l'abandon du traitement s'accompagne de symptômes, surtout si l'arrêt est soudain (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables secondaires à l'abandon du traitement [ou à une diminution de la dose]**).

L'abandon du traitement exige une surveillance des symptômes parfois associés au retrait du médicament. Le risque d'apparition de ces symptômes est fonction de plusieurs facteurs, notamment la durée du traitement, la posologie et le rythme auquel on réduit la dose. Les réactions signalées le plus souvent sont les étourdissements, les troubles sensoriels (y compris les paresthésies), les troubles du sommeil (y compris l'insomnie et les rêves intenses), l'agitation ou l'anxiété, les nausées et/ou les vomissements, les tremblements et les céphalées.

Ces symptômes sont généralement légers ou modérés, mais ils peuvent être sévères chez certains patients. Habituellement, ils se manifestent dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement, mais on a signalé de rares cas où l'oubli d'une dose avait provoqué leur apparition. En règle générale, ces symptômes se résorbent spontanément dans un délai de 2 semaines, mais ils peuvent persister de 2 à 3 mois, voire davantage, chez certains patients.

Pour ces raisons, il est conseillé de diminuer graduellement la dose de citalopram sur plusieurs semaines ou mois, en fonction des besoins du patient (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Abandon du traitement par Citalopram**).

Si des symptômes intolérables surviennent après une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement, on doit ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables secondaires à l'abandon du traitement [ou à une diminution de la dose]** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Abandon du traitement par Citalopram**).

Traitement par le citalopram pendant la grossesse – Effets sur les nouveau-nés

Lors d'études sur la reproduction chez l'animal, on a constaté qu'à des doses supérieures aux doses thérapeutiques chez l'être humain, le citalopram avait des effets délétères, notamment tératogènes, sur le développement embryonnaire, fœtal et postnatal (voir **TOXICOLOGIE, Toxicité pour la reproduction**). Comme on n'a pas mené d'études en bonne et due forme chez la femme enceinte, on ne devrait prescrire du citalopram pendant la grossesse que si les avantages éventuels du traitement l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Des cas rapportés dans le cadre du programme de pharmacovigilance indiquent que quelques nouveau-nés exposés à un ISRS et à d'autres antidépresseurs vers la fin du troisième trimestre ont eu des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, un soutien respiratoire et une alimentation par gavage. Ces complications peuvent survenir dès l'accouchement. Lorsqu'il prescrit du citalopram à une patiente enceinte pendant le troisième trimestre, le médecin doit soupeser soigneusement les risques en regard des bienfaits éventuels du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes et Femmes qui allaitent**, et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

INTERFÉRENCE AVEC LA FONCTION COGNITIVE ET LE RENDEMENT MOTEUR

Lors d'études réalisées chez des volontaires en bonne santé, Citalopram dosé à 40 mg/jour n'a pas altéré la fonction cognitive ni le rendement psychomoteur. Cependant, les psychotropes peuvent altérer le jugement, la pensée ou les capacités motrices. Il faut donc déconseiller aux patients de conduire un véhicule ou de manier des machines dangereuses avant d'être raisonnablement certains de l'absence d'effets négatifs de Citalopram à cet égard.

Risque de fracture osseuse

Des études épidémiologiques mettent en lumière un risque accru de fracture osseuse après exposition à certains antidépresseurs, y compris les ISRS et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Ce dernier est, semble-t-il, plus élevé en début de traitement, mais on a observé une hausse significative du risque à des stades plus avancés du traitement. On doit donc prendre en compte la possibilité d'une fracture pendant un traitement par Citalopram. Si le patient est âgé ou particulièrement vulnérable aux fractures osseuses, il faudra le mettre en garde contre les effets indésirables qui augmentent le risque de chute, tels que les étourdissements et l'hypotension orthostatique, surtout au début du traitement, mais aussi peu après le retrait du médicament. Des données préliminaires tirées d'études d'observation révèlent un lien entre les ISRS/IRSN et la faible densité minérale osseuse chez les hommes et les femmes d'un certain âge. D'ici à la parution d'autres données, on ne saurait exclure la possibilité qu'un traitement au long cours par des ISRS/IRSN, y compris Citalopram, diminue la densité minérale osseuse, ce qui pourrait poser problème chez le patient atteint d'ostéoporose ou très vulnérable aux fractures osseuses.

D'autres PRÉCAUTIONS sont énumérées ci-après.

CARCINOGENÈSE ET MUTAGENÈSE

Les données obtenues chez les animaux figurent dans la partie II, à la rubrique TOXICOLOGIE.

CARDIOVASCULAIRE

UTILISATION CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT DE TROUBLES CARDIAQUES

Le citalopram n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique chez des patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de troubles cardiaques instables. Les patients souffrant de tels troubles étaient généralement exclus des études cliniques précédant la commercialisation.

Lors d'études cliniques, citalopram a entraîné une diminution légère, mais statistiquement significative, de la fréquence cardiaque (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, ECG**). Par conséquent, la prudence s'impose lorsque le citalopram est administré à des patients dont la fréquence cardiaque est déjà lente.

ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT ET TORSADE DE POINTES

Citalopram peut entraîner un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT (voir **CONTRE-INDICATIONS; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre du**

programme de pharmacovigilance; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; SURDOSAGE).

Des torsades de pointes, des épisodes de fibrillation ventriculaire, des arrêts cardiaques et des morts subites ont été signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance de Citalopram. La torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire polymorphe. En général, le risque de torsade de pointes augmente parallèlement à l'ampleur de l'allongement de l'intervalle QT/QTc imputable au traitement médicamenteux. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou se manifester par des étourdissements, des palpitations, des syncopes ou des crises convulsives. Si elle persiste, la torsade de pointes peut évoluer vers une fibrillation ventriculaire et la mort subite cardiaque.

On a réalisé un essai croisé à double insu avec randomisation chez des sujets sains (N=119) afin d'examiner, comparativement à un placebo et en présence d'un agent de validation, les effets du citalopram à raison de 20 mg/jour et de 60 mg/jour sur les intervalles à l'ECG (intervalle QTcNI modifié à l'aide d'une formule de correction individuelle) lorsqu'il était administré selon un schéma à doses multiples progressives (9 jours à 20 mg/jour, 4 jours à 40 mg/jour, 9 jours à 60 mg/jour). L'écart moyen maximal (borne supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 %) par rapport au groupe placebo se chiffrait à 8,5 (10,8) et à 18,5 (21,0) msec pour le citalopram à 20 mg et à 60 mg, respectivement. L'effet de la dose de 40 mg/jour n'a pas été étudié, mais on prévoit qu'il serait d'environ 13 ms (valeur estimée selon l'intervalle QTcNI).

- Citalopram ne doit pas être administré à une dose supérieure à 40 mg/jour.
- Chez les métaboliseurs lents au niveau de la CYP2C19 ou les patients qui prennent de la cimétidine ou un autre inhibiteur de la CYP2C19 en concomitance, Citalopram ne doit pas être administré à une dose supérieure à 20 mg/jour.
- Une hypokaliémie et une hypomagnésémie doivent être corrigées avant le début du traitement et faire l'objet d'un dépistage périodique.
- Il est recommandé de surveiller l'ECG chez les patients présentant des facteurs de risque de torsade de pointes, comme une insuffisance cardiaque congestive, un infarctus du myocarde récent, une bradyarythmie, chez les patients qui prennent en concomitance des médicaments qui allongent l'intervalle QT et chez ceux dont le métabolisme serait altéré, p. ex. les insuffisants hépatiques.

ENDOCRINIEN/MÉTABOLISME

PATIENTS DIABÉTIQUES

Citalopram n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique chez des diabétiques, puisque le diabète était un critère d'exclusion des études cliniques. Bien que 13 patients aient reçu de l'insuline pendant les études, le nombre est trop faible pour déterminer si Citalopram modifie la réponse à l'insuline. De rares cas d'hypoglycémie ont été signalés. Les ISRS peuvent altérer l'équilibre glycémique (hypoglycémie et hyperglycémie) chez un patient diabétique. Citalopram doit être utilisé avec prudence chez les diabétiques qui prennent de l'insuline ou d'autres antidiabétiques.

HÉMATOLOGIQUE

SAIGNEMENTS ANORMAUX

La prise d'ISRS et d'IRSN, dont Citalopram, peut augmenter le risque de survenue d'un épisode hémorragique en perturbant l'agrégation plaquettaire. Le risque peut être encore plus grand si le patient prend en concomitance de l'acide acétylsalicylique (AAS), des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de la warfarine ou d'autres anticoagulants. On a démontré, par des cas isolés et des études épidémiologiques (études cas/témoins et études de cohortes), qu'il existait un lien entre la prise d'agents qui nuisent au recaptage de la sérotonine et la survenue d'hémorragies digestives. Les épisodes hémorragiques associés à la prise d'ISRS et d'IRSN allaient de l'ecchymose à l'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital, en passant par les hématomes, les épistaxis et les pétéchies.

On doit prévenir les patients du risque d'hémorragie associé à l'usage concomitant de Citalopram et d'AINS, d'AAS ou d'autres médicaments ayant des effets sur la coagulation (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). La prudence est conseillée chez les patients ayant des antécédents de troubles hémorragiques ou des facteurs de prédisposition (p. ex., thrombocytopenie).

HÉPATIQUE/BILIAIRE/PANCRÉATIQUE

INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Chez l'insuffisant hépatique, on a observé une diminution significative de la clairance de même qu'une augmentation significative des concentrations plasmatiques et de la demi-vie d'élimination de Citalopram (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières, Insuffisance hépatique**). Par conséquent, en présence d'insuffisance hépatique, on recommande d'utiliser Citalopram avec prudence et de réduire la dose maximale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique**).

NEUROLOGIQUE

CRISES CONVULSIVES

Citalopram n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique chez des patients souffrant de crises convulsives, puisque ces patients étaient exclus de la recherche clinique précédant la commercialisation de Citalopram. Lors des études cliniques, on a observé des crises convulsives chez 0,25 % des patients recevant Citalopram et chez 0,23 % des patients recevant un placebo. Comme pour les autres antidépresseurs, Citalopram doit être employé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives. L'apparition de crises convulsives commande l'arrêt du traitement.

ÉVÉNEMENTS ÉVOCATEURS DU SYNDROME SÉROTONINERGIQUE OU DU SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES

Il est arrivé, quoique rarement, que des manifestations s'apparentant au syndrome sérotoninergique ou au syndrome malin des neuroleptiques soient signalées durant le traitement par un ISRS, dont le citalopram, en particulier lorsque celui-ci était administré en concomitance

avec d'autres médicaments sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques. Comme ces syndromes peuvent avoir des conséquences mettant en danger la vie du patient, on doit mettre fin au traitement par citalopram dans l'éventualité où surviennent ces manifestations (caractérisées par la survenue d'une constellation de symptômes comme l'hyperthermie, la rigidité, les myoclonies, une instabilité du système autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, des altérations de l'état mental, comme la confusion, l'irritabilité, une agitation extrême évoluant vers le delirium et le coma) et on doit amorcer un traitement symptomatique de soutien. Citalopram ne doit pas être administré en association avec un inhibiteur de la monoamine oxydase ou un précurseur de la sérotonine (comme le L-tryptophane et l'oxitriptan) et doit être utilisé avec prudence chez des patients recevant un autre médicament sérotoninergique (triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, tramadol, millepertuis) à cause du risque d'apparition du syndrome sérotoninergique (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents sérotoninergiques, Triptans**).

OPHTALMOLOGIQUE

GLAUCOME

Comme les autres ISRS/IRSN, Citalopram peut provoquer une mydriase et doit donc être employé avec prudence en cas d'élévation de la pression intraoculaire ou de glaucome à angle étroit.

PSYCHIATRIQUE

SUICIDE

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements de nature suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à ce que le sujet parvienne à une rémission assez solide. Comme l'état du patient peut mettre plusieurs semaines à s'améliorer, il convient d'exercer une surveillance étroite jusqu'à ce que cette amélioration survienne. L'expérience clinique montre que le risque de suicide peut augmenter aux premiers stades du rétablissement. Par conséquent, les patients très à risque doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant toute la durée du traitement par citalopram et devraient possiblement être hospitalisés. Afin de réduire le risque de surdosage, il est essentiel de prescrire la plus faible quantité de citalopram compatible avec une bonne conduite du traitement.

Par ailleurs, d'autres troubles mentaux traités par le citalopram peuvent être associés à un risque accru d'événements de nature suicidaire. En outre, ces états peuvent côtoyer le trouble dépressif majeur. On devrait donc traiter ces troubles mentaux en prenant les précautions qui sont de rigueur lorsqu'on traite un trouble dépressif majeur.

Les patients qui ont des antécédents d'événements de nature suicidaire, tout comme ceux qui entretiennent des idées suicidaires assez tenaces avant le début du traitement, sont davantage vulnérables aux idées suicidaires et aux tentatives de suicide et devraient dès lors être surveillés de près pendant le traitement. De plus, le risque de comportement suicidaire pourrait être plus élevé chez les jeunes adultes.

On doit informer le patient (et son aidant) qu'ils doivent demeurer à l'affût de tels événements et consulter un médecin immédiatement si des symptômes de cette nature se manifestent. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation**).

ACTIVATION D'ACCÈS MANIAQUES OU HYPOMANIAQUES

Lors d'études cliniques comparatives avec placebo, dont certaines incluaient des patients souffrant d'un trouble bipolaire, on a signalé des accès maniaques ou hypomaniaques chez 0,1 % des 1027 sujets recevant citalopram comparativement à aucun des 426 sujets recevant un placebo. L'activation d'un accès maniaque ou hypomaniaque a aussi été rapportée chez un faible pourcentage de patients souffrant de troubles affectifs majeurs et recevant d'autres antidépresseurs commercialisés. La survenue d'un accès maniaque commande l'arrêt du traitement par citalopram.

À l'instar de tous les médicaments efficaces contre la dépression, Citalopram doit être utilisé avec prudence en présence d'antécédents de manie. Le trouble dépressif majeur peut être la première manifestation d'un trouble bipolaire. La prise d'antidépresseurs seuls peut augmenter le risque d'épisode maniaque chez les patients atteints du trouble bipolaire. Aussi doit-on, avant d'amorcer un traitement symptomatique de la dépression, évaluer le patient pour déterminer s'il pourrait souffrir d'un trouble bipolaire.

ÉLECTROCONVULSIVOTHÉRAPIE (ECT)

L'innocuité et l'efficacité de l'usage concomitant de Citalopram et de l'ECT n'ayant pas été évaluées, la prudence est de mise.

RÉNAL

HYPONATRÉMIE

Dans de rares cas, Citalopram – tout comme d'autres ISRS – a été associé à une hyponatrémie et au syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). La majorité des patients visés étaient des personnes âgées; certains prenaient des diurétiques ou étaient, pour une autre raison, en état d'hypovolémie. Les femmes âgées, en particulier, semblent constituer un groupe à risque.

INSUFFISANCE RÉNALE

Aucun ajustement posologique ne s'impose en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée. Étant donné que l'on ne dispose d'aucune donnée quant aux effets de Citalopram sur les paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), Citalopram doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Femmes enceintes

L'innocuité de Citalopram pendant la grossesse n'a pas été établie. Par conséquent, Citalopram ne doit pas être employé pendant la grossesse, à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits potentiels pour la patiente l'emportent nettement sur les **risques** pour le fœtus.

Complications à la suite d'une exposition aux ISRS vers la fin du troisième trimestre de grossesse : Des cas rapportés dans le cadre du programme de pharmacovigilance indiquent que quelques nouveau-nés exposés à un ISRS comme Citalopram et à d'autres antidépresseurs vers la fin du troisième trimestre ont eu des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, un soutien respiratoire et une alimentation par gavage. Ces complications peuvent survenir dès l'accouchement. Les cas cliniques signalés faisaient état des symptômes suivants : détresse respiratoire, cyanose, apnée, crises convulsives, instabilité de la température corporelle, difficulté à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperréflexie, tremblements, agitation, irritabilité et pleurs constants. Ces caractéristiques sont évocatrices d'un effet toxique direct de l'ISRS ou d'un autre antidépresseur de nouvelle génération ou, possiblement, du syndrome de retrait du médicament. Il importe de souligner que, dans certains cas, le tableau clinique est compatible avec un syndrome sérotoninergique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Syndrome sérotoninergique**). Lorsqu'il prescrit du citalopram à une patiente enceinte pendant le troisième trimestre, le médecin doit soupeser soigneusement les risques en regard des bienfaits éventuels du traitement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Traitement pendant la grossesse**).

Risque d'HTAPPN et exposition aux ISRS (dont Citalopram) :

Des études épidémiologiques sur l'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN) ont révélé que l'emploi des ISRS (dont le citalopram) pendant la grossesse, surtout vers la fin de cette dernière, était associé à un risque accru d'HTAPPN. L'HTAPPN, dont la fréquence se situe à 1-2 naissance(s) vivante(s) sur 1000 dans la population générale, est associée à une morbidité néonatale appréciable. Une étude cas/témoin rétrospective menée chez 377 femmes dont le nouveau-né souffrait d'HTAPPN et 836 femmes dont le nouveau-né était en santé a permis d'établir que le risque d'apparition de l'HTAPPN était environ 6 fois plus grand chez les nouveau-nés exposés aux ISRS après la 20^e semaine de grossesse que chez ceux qui n'avaient pas été exposés à un antidépresseur pendant la grossesse (risque relatif approché [OR, pour *odds ratio*] : 6,1; IC à 95 % : 2,2-16,8). Par ailleurs, une étude réalisée à partir des données du *Swedish Medical Birth Register* sur 831 324 bébés nés entre 1997 et 2005 a révélé un risque d'HTAPPN environ 2 fois plus élevé chez les femmes qui disaient avoir pris des ISRS pendant le premier trimestre de leur grossesse (ratio des risques : 2,4; IC à 95 % : 1,2-4,3) et environ 4 fois plus élevé chez les femmes qui disaient avoir pris des ISRS non seulement pendant le premier trimestre, mais aussi vers la fin de leur grossesse (risque relatif : 3,6; IC à 95 % : 1,2-8,3).

Femmes qui allaitent

L'innocuité de Citalopram pendant l'allaitement n'a pas été établie. Citalopram passe dans le lait humain. Par conséquent, Citalopram ne doit pas être prescrit à des mères qui allaitent, à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits potentiels pour la patiente l'emportent nettement sur les risques pour le nourrisson, auquel cas ce dernier devra être surveillé de près.

Pédiatrie (< 18 ans) : Citalopram n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation**).

Gériatrie (≥ 65 ans) : Au sein de la population âgée, on recommande des doses plus faibles et une dose maximale plus faible (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Gériatrie**). Lors d'études cliniques précédant la commercialisation, 800 sujets âgés (≥ 65 ans) ont reçu Citalopram. Parmi ces patients, 298 étaient âgés de 75 ans ou plus. Lors d'une étude portant sur la pharmacocinétique (n=11, âge de 73 à 90 ans), on a observé une diminution substantielle de la clairance et une prolongation de la demi-vie. Lors d'une étude sur la pharmacocinétique portant sur des doses multiples, on a noté une augmentation d'environ 50 % de l'aire sous la courbe (ASC) et de la demi-vie du S-citalopram à l'état d'équilibre chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie**). Lors d'une étude contrôlée par placebo d'une durée de 6 semaines, la dose finale était de 20 ou 30mg/jour chez un nombre à peu près identique de sujets. Chez environ 5 % des patients, la dose finale était de 10 mg/jour (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Dans le cadre d'études cliniques précédant la commercialisation, 3652 patients ont reçu Citalopram pour le traitement de la dépression, dont 66 % de femmes et 34 % d'hommes. L'âge moyen était de 50 ans; 70 % des sujets avaient moins de 60 ans (30 % < 40 ans et 40 % de 40 à 59 ans) et 30 % avaient 60 ans ou plus. Les effets indésirables associés à Citalopram sont généralement bénins et transitoires. Ils s'atténuent habituellement au cours de la première ou de la deuxième semaine de traitement.

Effets indésirables d'un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Effets indésirables observés lors d'études à court terme comparatives avec placebo

Effets indésirables menant à l'interruption du traitement

Lors d'études cliniques de phase III à court terme (4 à 6 semaines) et comparatives avec placebo, 15,9 % des sujets (163 sur 1027) traités par Citalopram ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Le taux d'abandon dans le groupe placebo était de 7,7 % (33 sur 426).

Les effets indésirables associés à l'interruption du traitement par Citalopram chez 1 % ou plus des patients, et dont la fréquence était au moins le double de celle du groupe placebo, étaient les suivants : nausées (4,1 % vs 0,0 %), insomnie (2,4 % vs 1,2 %), somnolence (2,4 % vs 1,2 %), étourdissements (2,3 % vs 0,7 %), vomissements (1,3 % vs 0,0 %), agitation (1,2 % vs 0,0 %), asthénie (1,1 % vs 0,5 %) et sécheresse de la bouche (1,1 % vs 0,2 %).

Incidence des effets indésirables lors d'études comparatives avec placebo

Le Tableau 1 précise l'incidence des effets indésirables qui sont survenus pendant le traitement chez 1027 patients déprimés recevant Citalopram à des doses variant entre 10 et 80 mg/jour lors d'études comparatives avec placebo dont la durée maximale était de 6 semaines. Les effets présentés dans le Tableau 1 sont ceux qui sont survenus chez 2 % ou plus des sujets traités par Citalopram et ceux dont l'incidence dans le groupe Citalopram était supérieure à l'incidence enregistrée dans le groupe placebo. Les effets indésirables signalés ont été classés selon la terminologie proposée dans le dictionnaire standard de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Le médecin prescripteur doit savoir que ces statistiques ne peuvent pas servir à prédire l'incidence des effets indésirables dans un contexte normal de pratique médicale, lequel diffère des études cliniques sur le plan des caractéristiques des patients et d'autres facteurs. De même, les pourcentages cités ne peuvent pas être comparés aux statistiques émanant d'autres études cliniques portant sur des utilisations et des traitements différents, et auxquelles participaient des investigateurs différents. Par contre, les statistiques citées peuvent donner au médecin prescripteur une idée de la contribution relative des facteurs médicamenteux et non médicamenteux à l'incidence des effets indésirables au sein de la population étudiée.

Tableau 1 : Effets indésirables survenus pendant le traitement* au cours d'études cliniques comparatives avec placebo

Appareil ou système / Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Citalopram (n = 1027)	Placebo (n = 426)
Corps entier		
Fatigue	5,2	3,1
Fièvre ¹	2,4	0,2
Système nerveux autonome		
Sécheresse de la bouche ¹	19,4	12,2
Diaphorèse	10,5	8,0
Systèmes nerveux central et périphérique		
Tremblements	8,4	6,3
Appareil digestif		
Nausées ¹	20,6	13,4

Diarrhée	8,1	5,4
Dyspepsie	4,3	3,5
Vomissements	3,9	2,6
Douleurs abdominales	3,1	2,1
Troubles psychiatriques		
Somnolence ¹	17,3	9,9
Anorexie ¹	4,2	1,6
Nervosité	3,6	3,5
Anxiété	3,3	2,1
Agitation ¹	2,4	0,7
Baisse de la libido ¹	2,2	0,2
Bâillements ¹	2,1	0
Appareil reproducteur – femme ²		
Dysménorrhée (< 50 ans)	2,7	1,6
Appareil reproducteur – homme ³		
Troubles de l'éjaculation ¹	6,2	1,1
Impuissance ³	3,2	0,6
Appareil respiratoire		
Infection des voies resp. supérieures	5,1	4,7
Rhinite	4,9	3,3
Pharyngite	3,4	2,8
Sinusite ¹	2,4	0,2
Appareil urinaire		
Troubles mictionnels	2,3	2,1

*Les effets indésirables inclus sont ceux qui sont survenus chez au moins 2 % des sujets traités par Citalopram et dont l'incidence était plus élevée dans le groupe Citalopram que dans le groupe placebo.

¹Fréquence significativement plus élevée dans le groupe citalopram ($p < 0,05$)

²Dénominateur utilisé : femmes seulement (n=623 pour Citalopram; n=245 pour le placebo)

³Dénominateur utilisé : hommes seulement (n=404 pour Citalopram; n=181 pour le placebo)

Les effets indésirables suivants étaient plus fréquents dans le groupe placebo que dans le groupe citalopram : asthénie, dorsalgie, céphalées, étourdissements, constipation, palpitations, insomnie, anomalie visuelle.

Effets indésirables les plus fréquents

Effets indésirables survenus chez les patients recevant citalopram pendant les études cliniques à court terme comparatives avec placebo et dont l'incidence était d'au moins 10 % : nausées, sécheresse de la bouche, somnolence et diaphorèse (Tableau 1).

Effets indésirables proportionnels à la dose

Le lien éventuel entre la dose de citalopram et l'incidence d'un effet indésirable a été étudié dans une étude à doses fixes, à court terme et contrôlée par placebo dans laquelle les patients recevaient citalopram dosé à 10, 20, 40 ou 60 mg/jour. L'incidence de la diarrhée, de la sécheresse de la bouche, de la fatigue, de l'insomnie, de la diaphorèse, des nausées et de la somnolence était proportionnelle à la dose.

Dysfonctions sexuelles associées aux ISRS chez l'homme et la femme

Bien que les dysfonctions sexuelles soient souvent inhérentes à la dépression et à d'autres troubles psychiatriques, de plus en plus de données indiquent que le traitement par les ISRS

pourrait entraîner des effets indésirables d'ordre sexuel. La question est toutefois difficile à étudier parce que les patients ne déclarent pas spontanément les symptômes de cette nature; on croit donc que les dysfonctions sexuelles associées aux ISRS sont sous-estimées.

Lors d'études cliniques à court terme et comparatives avec placebo, l'incidence de la diminution de la libido, des troubles de l'éjaculation (surtout le retard de l'éjaculation et l'absence d'éjaculation) et de l'impuissance chez les sujets de sexe masculin recevant citalopram (n=404) se chiffrait respectivement à 3,7 %, 6,2 % et 3,2 %. Chez les femmes dépressives recevant citalopram (n=623), l'incidence de la diminution de la libido et de l'anorgasmie était respectivement de 1,3 % et 1,1 %. L'incidence de chacun de ces effets indésirables était ≤ 1 % chez les femmes et les hommes déprimés recevant un placebo.

Fluctuations pondérales

Chez les patients recevant citalopram lors d'études cliniques comparatives, on a observé une perte pondérale d'environ 0,5 kg comparativement au statu quo dans le groupe placebo.

ECG

Selon les résultats d'analyses rétrospectives des tracés électrocardiographiques (ECG) de patients recevant citalopram (n=779 < 60 ans et n=313 \geq 60 ans) et de patients recevant un placebo (n=74 < 60 ans et n=43 \geq 60 ans), Citalopram abaisse la fréquence cardiaque. Chez les patients âgés de moins de 60 ans, la diminution moyenne était d'environ 5 bpm alors que chez les patients âgés de 60 ans ou plus, la diminution moyenne était de l'ordre de 5 à 10 bpm. Après la baisse initiale, la fréquence cardiaque est restée plus basse, mais stable pendant de longues périodes (jusqu'à un an chez plus de 100 patients jeunes et chez plus de 50 patients âgés). L'effet a disparu dans un délai d'environ une semaine après l'interruption du traitement.

Dans une étude à doses fixes d'une durée de 6 semaines dont l'objectif était d'établir un lien entre la dose et la réponse, la diminution moyenne de la fréquence cardiaque oscillait entre 2 et 6 bpm dans l'éventail posologique de 20 à 60 mg/jour, mais l'effet ne semblait pas lié à la dose ni au sexe. Chez les patients recevant un placebo, la fréquence cardiaque est restée inchangée. Les différences de fréquence cardiaque entre les patients recevant Citalopram et les patients recevant un placebo étaient statistiquement significatives. Les paramètres de l'ECG, y compris l'intervalle QT, n'ont pas été modifiés.

Effets indésirables secondaires à l'abandon du traitement (ou à une diminution de la dose)

Des effets indésirables ont été signalés à l'arrêt du traitement par citalopram (surtout après un arrêt brusque), notamment (liste non exhaustive) : étourdissements, rêves inhabituels, troubles sensoriels (entre autres, paresthésies et sensation de chocs électriques), agitation ou anxiété, indifférence émotionnelle, difficulté de concentration, céphalées, migraines, tremblements, nausées et/ou vomissements, troubles du sommeil (y compris insomnie et rêves intenses), confusion, diarrhée, palpitations, irritabilité, troubles visuels et diaphorèse ou tout autre symptôme qui pourrait être cliniquement important (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes de retrait** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Abandon du traitement par citalopram**).

Il est recommandé d'être à l'affût de ces symptômes ou de tout autre symptôme. Dans la mesure du possible, on doit réduire la dose graduellement sur une période d'au moins une ou deux semaines plutôt que d'arrêter le traitement brusquement afin de réduire le risque d'apparition de symptômes de retrait. Ces symptômes sont généralement légers ou modérés et disparaissent d'eux-mêmes, mais ils peuvent être sévères et/ou persistants chez certains patients. Aussi, lorsque la prise de citalopram n'est plus nécessaire, on recommande de mettre fin au traitement par une diminution graduelle de la dose. Si des symptômes intolérables surviennent après une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement, on doit ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient. Des symptômes associés à l'abandon du traitement ont également été signalés avec d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes de retrait et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Abandon du traitement par citalopram**).

Autres effets indésirables observés pendant l'évaluation de citalopram avant la commercialisation

Les effets indésirables énumérés ci-après sont tous les effets indésirables qui ont été signalés pendant le développement de Citalopram (N=3652). Tous les effets signalés sont inclus, sauf ceux qui sont déjà énumérés au Tableau 1 et les effets que l'on a observés chez un seul patient. Il importe de souligner que même si les effets signalés sont survenus pendant le traitement par Citalopram, celui-ci n'est pas nécessairement en cause. Les effets indésirables énumérés sont classés selon les critères suivants :

- *fréquents* : effets indésirables qui sont survenus à une ou à plusieurs reprises chez au moins 1 patient sur 100;
- *occasionnels* : effets indésirables qui sont survenus chez moins de 1 patient sur 100, mais chez au moins 1 patient sur 1000;
- *rares* : effets indésirables qui sont survenus chez moins de 1 patient sur 1000.

Corps entier – Troubles généraux : *Fréquents* : symptômes pseudo-grippaux, trauma non pathologique, douleur. *Occasionnels* : intolérance à l'alcool, réaction allergique, allergies, douleur thoracique, oedème, bouffées de chaleur, douleur aux jambes, malaises, frissons, syncope. *Rares* : oedème périphérique, mort subite, lésion traumatique.

Troubles cardiovasculaires : *Fréquents* : hypotension orthostatique, tachycardie. *Occasionnels* : angine de poitrine, arythmies, bradycardie, insuffisance cardiaque, troubles vasculaires cérébraux, oedème déclive, extrasystoles, bouffées vasomotrices, hypertension, hypotension, infarctus du myocarde, ischémie du myocarde, ischémie périphérique. *Rares* : aggravation de l'hypertension, bloc de branche, arrêt cardiaque, trouble coronarien, anomalie de l'ECG, trouble cardiaque, phlébite, extrasystoles supraventriculaires.

Troubles des systèmes nerveux central et périphérique : *Fréquents* : migraine, paresthésies. *Occasionnels* : démarche anormale, ataxie, convulsions, dysphonie, dystonie, trouble extrapyramidal, hyperkinésie, hypertonie, hypoesthésies, hypokinésie, contractions musculaires

involontaires, crampes dans les jambes, névralgie, trouble de l'élocution, vertiges. *Rares* : anomalie de la coordination, grand mal, hyperesthésies, ptose, perturbation sensorielle, stupeur.

Troubles du collagène : *Rares* : polyarthrite rhumatoïde.

Troubles endocriniens : *Rares* : goitre, gynécomastie, hypothyroïdie.

Troubles digestifs : *Fréquents* : flatulence. *Occasionnels* : colite, abcès dentaire, dysphagie, éructation, gastrite, gastro-entérite, trouble gastro-intestinal (non précisé), hémorroïdes, ptyalisme, bruxisme, mal de dents. *Rares* : appendicite, oesophagite, ulcère gastrique, reflux gastro-oesophagien, gingivite, stomatite, trouble dentaire, stomatite ulcéreuse.

Troubles de l'hématopoïèse et du système lymphatique : *Occasionnels* : anémie, épistaxis, leucocytose, purpura. *Rares* : trouble de la coagulation, hémorragie gingivale, granulocytopénie, hématome, leucopénie, lymphadénopathies, lymphocytose, embolie pulmonaire.

Troubles hépatiques et biliaires : *Occasionnels* : cholécystite, cholélithiase, augmentation du taux de gammaglutamyl-transférase, augmentation du taux de SGPT. *Rares* : bilirubinémie, augmentation du taux de SGOT, ictère.

Troubles métaboliques et nutritionnels : *Fréquents* : perte d'appétit, perte pondérale, gain pondéral. *Occasionnels* : oedème des jambes, xérophtalmie. *Rares* : déshydratation, oedème, hypoglycémie, hypokaliémie, augmentation du taux de phosphatases alcalines, obésité, soif.

Troubles de l'appareil locomoteur : *Occasionnels* : arthralgie, arthrite, arthrose, dystonie, myasthénie, myalgies. *Rares* : trouble osseux, bursite, ostéoporose, atteinte tendineuse.

Cancer : *Rare* : cancer du sein chez la femme.

Troubles psychiatriques : *Fréquents* : rêves anormaux, aggravation de la dépression, amnésie, apathie, confusion, dépression, difficultés de concentration, augmentation de l'appétit, trouble du sommeil, tentative de suicide. *Occasionnels* : anomalie de la pensée, agressivité, idées délirantes, dépersonnalisation, abus de drogues, toxicomanie, labilité émotionnelle, euphorie, hallucinations, augmentation de la libido, accès maniaque, névrose, réaction paranoïde, rêves morbides, psychose, dépression psychotique. *Rares* : réaction catatonique, hystérie, trouble de la personnalité.

Troubles de l'appareil reproducteur chez la femme : *Fréquent* : trouble de l'orgasme. *Occasionnels* : aménorrhée, douleur mammaire, lactation non puerpérale, ménorragie, trouble menstruel, syndrome prémenstruel, salpingite, grossesse non désirée, sécheresse vaginale, vaginite. *Rares* : gonflement des seins, hémorragie vaginale.

Troubles de l'appareil reproducteur chez l'homme : *Occasionnels* : trouble pénien, trouble prostatique, trouble testiculaire.

Troubles immunitaires : *Occasionnels* : abcès, mycose, infection par herpès simplex, otite moyenne, infection virale. *Rares* : infection bactérienne, candidose, sepsis.

Troubles respiratoires : *Occasionnels* : bronchite, toux, dyspnée, pneumonie. *Rares* : asthme, bronchospasme, exacerbation des expectorations, laryngite, pneumopathie, trouble respiratoire.

Troubles de la peau et des phanères : *Fréquents* : prurit, éruption cutanée. *Occasionnels* : acné, alopecie, dermatite, peau sèche, eczéma, photosensibilisation, psoriasis, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculopapuleuse, décoloration de la peau, urticaire. *Rares* : cellulite, hyposudation, hypertrichose, mélanose, prurit anal.

Troubles sensoriels, visuels, auditifs et vestibulaires : *Fréquent* : trouble de l'accommodation. *Occasionnels* : conjonctivite, otalgie, douleur oculaire, mydriase, altération du goût, acouphènes. *Rares* : anomalie oculaire, kératite, photophobie.

Troubles urinaires : *Fréquent* : polyurie. *Occasionnels* : urines anormales, cystite, hématurie, pollakiurie, incontinence urinaire, rétention urinaire, infection urinaire. *Rares* : dysurie, oedème facial, oligurie, néphrolithiase, douleur rénale.

Effets indésirables observés dans le cadre du programme de pharmacovigilance

On estime que, en 22 années de pharmacovigilance, plus de 138 millions de patients ont été traités par le citalopram, ce qui correspond à plus de 34 millions d'années-patients de traitement.

Après l'homologation de Citalopram, on a observé les effets indésirables suivants. Comme il s'agit de déclarations spontanées d'effets survenus au sein de populations dont on ne connaît pas la taille, il est impossible de faire une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir un lien causal avec le traitement par le citalopram.

Appareil ou système	Effet indésirable
Troubles sanguins et lymphatiques	Éosinophilie, anémie hémolytique, pancytopenie, thrombocytopenie
Troubles immunitaires	Réaction anaphylactique, hypersensibilité
Troubles endocriniens	Hyperprolactinémie, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyponatrémie, hypokaliémie
Troubles psychiatriques	Trouble de l'orgasme (femmes), bruxisme, confusion, delirium, hypomanie, crise de panique, instabilité psychomotrice, syndrome de retrait, rêves inhabituels
Troubles du système nerveux	Acathisie, choréo-athétose, dyskinésie, trouble extrapyramidal, trouble moteur, myoclonies, syndrome malin des neuroleptiques, neuropathie, nystagmus, syndrome sérotoninergique, syncope, étourdissements, perturbation de l'attention, perturbation du goût
Troubles oculaires	Troubles visuels

Troubles cardiaques	Torsade de pointes, arythmie ventriculaire, arrêt cardiaque, arrêt cardiorespiratoire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, syndrome du QT long, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, mort subite
Troubles vasculaires	Hypotension orthostatique, vasodilatation
Troubles digestifs	Hémorragies digestives (y compris rectales), pancréatite, constipation
Troubles hépatobiliaires	Hépatite, anomalies des résultats de l'exploration fonctionnelle du foie
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Angioedème, ecchymose, nécrolyse épidermique, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	Rhabdomyolyse
Troubles rénaux et urinaires	Insuffisance rénale aiguë
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires	Femmes : ménométrorragies; hommes : priapisme, galactorrhée
Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration	Fatigue, aggravation d'une maladie, pyrexie
Investigations	Diminution des concentrations de médicament, diminution du temps de prothrombine, augmentation des concentrations de médicament, augmentation du temps de prothrombine
Affections/états liés à la grossesse ou à l'accouchement ou périnataux	Avortement spontané/mort foetale

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

- Inhibiteurs de la monoamine oxydase : voir **CONTRE-INDICATIONS**
- Pimozide : voir **CONTRE-INDICATIONS**.

APERCU

Alcool

Bien que Citalopram n'ait pas potentialisé les effets de l'alcool sur la fonction cognitive et le rendement psychomoteur chez des volontaires, l'usage concomitant d'alcool et de citalopram est déconseillé.

Cimétidine

Citalopram ne doit pas être administré à une dose supérieure à 20 mg/jour chez les patients qui reçoivent de la cimétidine.

Médicaments agissant sur le SNC

On n'a pas étudié précisément les interactions entre le citalopram et d'autres médicaments agissant sur le SNC. Cela dit, comme le citalopram agit principalement sur le SNC, on doit, tout comme avec les autres ISRS, se montrer prudent lorsqu'on le prescrit en association avec d'autres agents d'action centrale.

Isoenzymes du cytochrome P450

Au moyen de modèles *in vitro* de microsomes hépatiques humains, on a démontré que la biotransformation du citalopram en déméthylcitalopram dépend à la fois des isoenzymes CYP2C19 et CYP3A4 et, dans une moindre mesure, de l'isoenzyme CYP2D6. Des études ont également révélé que le citalopram entraîne une faible inhibition des isoenzymes CYP2D6 et CYP2C19 de même qu'une inhibition faible, voire négligeable, des isoenzymes CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 et CYP2E1. Bien que le citalopram risque peu d'être associé à des interactions médicamenteuses cliniquement significatives, la prudence est de rigueur lorsque le patient sous citalopram prend d'autres médicaments métabolisés principalement par la CYP2D6 et assortis d'un index thérapeutique étroit.

Une étude *in vitro* au moyen de microsomes hépatiques humains a démontré que le kétoconazole et l'oméprazole avaient ralenti la formation du déméthylcitalopram, métabolite du citalopram, de 45 à 60 % et de 75 à 85 %, respectivement, par rapport aux valeurs observées chez les témoins. Comme nous n'avons pas de données tirées d'études cliniques axées sur la pharmacocinétique et portant sur des doses multiples, on doit envisager le risque de diminution de la clairance du citalopram lorsque Citalopram est administré en concomitance avec un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, fluconazole ou érythromycine) ou un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19 (p. ex., oméprazole, esoméprazole, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidine).

Chez les patients qui prennent en concomitance un inhibiteur de la CYP2C19, la dose maximale recommandée de Citalopram est de 20 mg/jour en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT.

En outre, lorsqu'on a administré une dose unique d'escitalopram en concomitance avec un traitement par la cimétidine (doses multiples), inhibiteur non spécifique du CYP, la plupart des paramètres pharmacocinétiques de l'escitalopram ont varié de façon significative. Sur le plan qualitatif, les voies métaboliques de l'escitalopram et du citalopram sont comparables, si bien que le risque d'interaction devrait normalement être fort semblable pour ces deux substances. On peut donc extrapoler à partir d'études antérieures sur l'escitalopram.

Il est précisé dans diverses publications scientifiques que les principales composantes du jus de pamplemousse peuvent inhiber l'isoenzyme CYP3A4. Le citalopram est aussi métabolisé par

d'autres isoenzymes qui ne sont pas affectées par le jus de pamplemousse, notamment la CYP2C19 et la CYP2D6.

Médicaments agissant sur la fonction plaquettaire (p. ex., AINS, AAS et autres anticoagulants)

La libération plaquettaire de sérotonine joue un rôle important dans l'hémostase. Les études épidémiologiques (études cas/témoins et études de cohortes) qui ont mis en évidence un lien entre la prise de psychotropes nuisant au recaptage de la sérotonine et la survenue d'hémorragies digestives hautes ont aussi montré que l'emploi concomitant d'un AINS, d'AAS ou d'autres anticoagulants pouvait accroître le risque hémorragique.

On a observé une modification des effets anticoagulants, y compris une augmentation des saignements, lorsqu'un ISRS ou un IRSN était administré en même temps que la warfarine. Aussi doit-on surveiller de près les patients sous warfarine qui amorcent ou cessent un traitement par Citalopram (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Saignements anormaux**).

Médicaments qui allongent l'intervalle QT

Il est recommandé de surveiller l'ECG si Citalopram est administré en concomitance avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; EFFETS INDÉSIRABLES/Effets indésirables observés dans le cadre du programme de pharmacovigilance; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES/APERÇU/Isoenzymes du cytochrome P450 et Cimétidine; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT/QTc :

On doit soupeser minutieusement l'usage concomitant du citalopram et d'un autre médicament connu pour allonger l'intervalle QT/QTc afin de déterminer si les avantages du traitement l'emportent sur les risques. La liste qui suit ne se veut pas exhaustive; elle n'énumère que quelques-uns des médicaments associés à un allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou à une torsade de pointes. La classe chimique/pharmacologique est précisée si certains membres de la classe – mais pas forcément la totalité – ont été associés à un allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou à une torsade de pointes :

- antiarythmiques de classe IA (p. ex., procainamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide);
- antiarythmiques de classe IC (p. ex., propafénone);
- antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (p. ex., fluoxétine, venlafaxine), y compris des antidépresseurs tricycliques/tétracycliques (p. ex., amitriptyline, imipramine, maprotiline);
- opioïdes (p. ex., méthadone);
- macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télichromycine, tacrolimus);
- quinolones antibiotiques (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- antipaludiques (p. ex., quinine, chloroquine);

- antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- dompéridone; antagonistes des récepteurs de la 5- hydroxytryptamine (5-HT)₃ (p. ex., ondansétron);
- inhibiteurs de tyrosine kinases (p. ex., sunitinib, nilotinib, lapatinib);
- inhibiteurs des histones déacétylases (p. ex., vorinostat);
- agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol).

L'usage du citalopram doit être soupesé minutieusement chez le patient qui prend des médicaments pouvant perturber les taux d'électrolytes (voir **MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**), par exemple :

- diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques et diurétiques apparentés;
- laxatifs et lavements;
- amphotéricine B;
- corticostéroïdes à forte dose.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase

L'administration concomitante d'un ISRS et d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) a été associée à des réactions indésirables graves, parfois mortelles, notamment : hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, et altération de l'état mental, y compris une agitation extrême progressant vers le delirium et le coma. Ces réactions ont aussi été signalées chez des patients qui avaient récemment mis fin à leur traitement par un ISRS et venaient d'amorcer un traitement par un IMAO. Dans certains cas, les symptômes étaient évocateurs d'un syndrome sérotoninergique ou du syndrome malin des neuroleptiques¹. Il est donc recommandé de ne pas prescrire Citalopram en association avec un IMAO (y compris le linézolide, antibiotique inhibant la monoamine oxydase de manière non sélective et réversible, ainsi que le bleu de méthylène, un IMAO) ou d'attendre 14 jours après l'arrêt d'un traitement par un IMAO avant d'amorcer un traitement par Citalopram. De même, un délai d'au moins 14 jours après l'arrêt d'un traitement par Citalopram doit s'écouler avant le début d'un traitement par un IMAO (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Agents sérotoninergiques

Vu le mode d'action du citalopram et le risque de syndrome sérotoninergique, on conseille la prudence lors de la prise de Citalopram en concomitance avec d'autres agents pouvant agir sur les voies sérotoninergiques, tels que le tryptophane, les triptans, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, le lithium, le tramadol et le millepertuis, (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Événements évocateurs du syndrome sérotoninergique ou du syndrome malin des neuroleptiques**). L'utilisation concomitante de Citalopram et d'IMAO (y compris le linézolide et le bleu de méthylène) est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Triptans (agonistes de la 5HT₁)

On a signalé des cas de syndrome sérotoninergique mettant en jeu la vie du patient lors de l'emploi concomitant d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et de triptans. Si des motifs cliniques justifient la prise concomitante de Citalopram et d'un triptan, on recommande une étroite

surveillance du patient, surtout en début de traitement et lors des augmentations de dose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Événements évocateurs du syndrome sérotoninergique ou du syndrome malin des neuroleptiques**).

Citalopram (racémate)

Citalopram est un racémate formé de *R*-citalopram et de *S*-citalopram; ce dernier constitue l'isomère actif. L'escitalopram (Ciprallex®) étant l'isomère actif du racémate, le citalopram, ces deux médicaments ne doivent pas être pris ensemble.

Autres médicaments

Aucune interaction pharmacodynamique n'a été notée lors des études cliniques où Citalopram était administré en concomitance avec des benzodiazépines (anxiolytiques/hypnotiques), des analgésiques (AINS et non-AINS), des antihistaminiques, des antihypertenseurs ou d'autres agents cardiovasculaires. Les interactions pharmacocinétiques entre le citalopram et ces médicaments n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques.

INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT

Les études décrites dans la présente section ont été réalisées chez de jeunes volontaires en bonne santé, des hommes pour la plupart. En outre, certaines études, notamment celles qui portaient sur les interactions avec le métoprolol, la warfarine, la digoxine, l'imipramine et la lévomépromazine, utilisaient une dose unique de ces médicaments, alors que Citalopram administré à plusieurs reprises afin d'atteindre un état d'équilibre. Nous n'avons donc pas de données recueillies chez des patients qui recevaient ces médicaments de façon continue à des doses thérapeutiques.

<u>Interactions Médicament-médicament possibles</u>	<u>Effet</u>	<u>Recommandation clinique</u>
Carbamazépine	La carbamazépine, dont la dose a été portée à 400 mg/jour, a été administrée seule pendant 21 jours, puis en concomitance avec Citalopram (40 mg/jour) pendant 14 autres jours. Citalopram n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de carbamazépine, un substrat de l'isoenzyme CYP3A4, ni de son métabolite, l'époxyde de carbamazépine.	Comme la carbamazépine est un inducteur des enzymes microsomales, le risque d'augmentation de la clairance de Citalopram sous l'effet de l'administration de la carbamazépine doit être envisagé si les deux médicaments sont administrés en concomitance.
Cimétidine	Citalopram a été administré à raison de 40 mg/jour pendant 29 jours. Au cours des 8 derniers jours de traitement, la cimétidine (400 mg, 2 fois/jour) a été ajoutée. En présence de cimétidine, un puissant inhibiteur des enzymes du cytochrome P450 hépatique (inhibiteurs des CYP2D6, 3A4 et 1A2), la C _{max} et l'ASC de Citalopram ont augmenté respectivement de 39 % et 41 %.	La prudence s'impose lorsque de fortes doses de Citalopram et de cimétidine sont administrées simultanément. La dose maximale recommandée de Citalopram est de 20 mg/jour chez le patient qui prend de la cimétidine en concomitance.
Ciprallex	L'escitalopram (Ciprallex) est l'isomère	On ne doit pas prendre ces

	actif du citalopram racémique (Citalopram).	deux médicaments en concomitance.
Digoxine	L'administration de Citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours) a permis d'établir l'absence d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la digoxine (dose unique de 1 mg), mais les concentrations sériques de Citalopram étaient légèrement plus faibles en présence de digoxine.	
Imipramine /désipramine	L'administration concomitante de Citalopram (40 mg/jour pendant 10 jours) et de l'imipramine, un antidépresseur tricyclique (dose unique de 100 mg), n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament. Cependant, en présence de Citalopram, la concentration de désipramine, le métabolite de l'imipramine, a augmenté d'environ 50 % et sa demi-vie a été prolongée. Les résultats indiquent que Citalopram ne fait pas obstacle à la déméthylation de l'imipramine en désipramine, mais il inhibe le métabolisme de la désipramine en son métabolite 2-hydroxy. L'imipramine et la désipramine sont des substrats de la CYP2D6.	On ignore la portée Clinique de cette observation. L'administration concomitante de Citalopram et d'imipramine / désipramine commande la prudence.
Kétoconazole	L'administration concomitante de Citalopram (dose unique de 40 mg) et de kétoconazole (dose unique de 200 mg), puissant inhibiteur de la CYP3A4, a abaissé de 21 % la Cmax du kétoconazole, mais n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de Citalopram.	
Lévomépromazine	L'administration concomitante de Citalopram (40 mg/jour pendant 10 jours) et de lévomépromazine (dose unique de 50 mg), inhibiteur de la CYP2D6, n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.	
Lithium	L'administration concomitante de Citalopram (40 mg/jour pendant 10 jours) et de lithium (30 mmol/jour pendant 5 jours) n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.	Cependant, comme le lithium peut augmenter la neurotransmission sérotoninergique, l'administration concomitante de ces deux médicaments commande la prudence.

Métoprolol	L'administration concomitante de Citalopram (40 mg/jour pendant 22 jours) et de métoprolol, un bêtabloquant (dose unique de 150 mg), a doublé les concentrations plasmatiques de métoprolol. Cependant, l'effet du métoprolol, substrat de la CYP2D6, sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque n'a pas été modifié.	
Oméprazole	Inhibiteur de la CYP2C19	L'administration concomitante d'oméprazole (30 mg 1 fois/jour pendant 6 jour), inhibiteur de la CYP2C19, et d'escitalopram (dose unique de 20 mg le 5 ^e jour) a augmenté l'ASC et la Cmax de l'escitalopram d'environ 50 % et 10 %, respectivement. Chez le patient qui prend un inhibiteur de la CYP2C19 en concomitance, la dose maximale recommandée de Citalopram est de 20 mg/jour à cause du risque d'allongement de l'intervalle QT.
Pimozide	Lors d'une étude croisée à double insu portant sur de jeunes adultes en bonne santé, une dose unique de 2 mg de pimozide, un antipsychotique, administrée en concomitance avec une dose de 40 mg de citalopram administrée 1 fois/ jour pendant 11 jours a été associée à une augmentation moyenne d'environ 12 msec des valeurs de l'intervalle QTc au tmax, par comparaison à l'administration concomitante du pimozide et d'un placebo. On ignore le mécanisme qui sous-tend cette interaction pharmacodynamique apparente, qui ne s'accompagnait pas d'une interaction pharmacocinétique significative sur le plan clinique.	L'utilisation concomitante de Citalopram et de pimozide est contre-indiquée (voir CONTREINDICATIONS).
Ritonavir	Substrat de la CYP3A4	L'administration concomitante d'une dose unique de ritonavir (600 mg), substrat et puissant inhibiteur de la CYP3A4, et d'escitalopram (20 mg) n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.
Théophylline	L'administration concomitante de	

	Citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours) et de théophylline, substrat de la CYP1A2 (dose unique de 300 mg), n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de la théophylline.	
Triazolam	L'administration concomitante de Citalopram (progression posologique vers 40 mg/jour pendant 28 jours) et de triazolam, substrat de la CYP3A4 (dose unique de 0,25 mg), n'a pas modifié significativement les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.	
Warfarine	L'administration de Citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours) a permis d'établir l'absence d'effet sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie (temps de prothrombine) d'une dose unique de 25 mg de warfarine, substrat des CYP3A4 et CYP2C9.	

INTERACTIONS MÉDICAMENT-ALIMENT

Bien qu'il soit possible, en théorie, que des interactions pharmacocinétiques découlent de la prise du citalopram et de la consommation concomitante de jus de pamplemousse, la survenue d'une telle interaction est considérée comme improbable (voir **ISOENZYMES DU CYTOCHROME P450**).

INTERACTIONS MÉDICAMENT-HERBE MÉDICINALE

Millepertuis : L'administration concomitante du citalopram – tout comme d'autres ISRS – et du millepertuis peut donner lieu à des interactions pharmacodynamiques et ainsi entraîner des effets indésirables.

EFFETS DU MÉDICAMENT SUR LES ÉPREUVES DE LABORATOIRE

On n'a pas établi les interactions avec les épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES

- **Citalopram n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation).**
- **Généralités** : Citalopram doit être administré 1 fois/jour, le matin ou le soir, avec ou sans nourriture.

POSOLOGIE RECOMMANDÉE ET AJUSTEMENT POSOLOGIQUE

Adultes

Citalopram doit être administré par voie orale en une dose unique de 20 mg/jour. Chez les patients qui ne répondent pas bien au traitement, on doit envisager de porter la dose à un maximum de 40 mg/jour. Il faut habituellement augmenter la dose à intervalles d'au moins une semaine.

Traitement pendant la grossesse

L'innocuité de citalopram pendant la grossesse n'a pas été établie. Par conséquent, Citalopram ne doit pas être employé pendant la grossesse, à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits potentiels pour la patiente l'emportent nettement sur les risques pour le fœtus.

Des cas rapportés dans le cadre du programme de pharmacovigilance indiquent que certains nouveau-nés exposés à un ISRS comme Citalopram et à d'autres antidépresseurs de nouvelle génération vers la fin du troisième trimestre de la grossesse ont eu des complications nécessitant une prolongation du séjour à l'hôpital, un soutien respiratoire et une alimentation par gavage (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**). Lorsqu'une femme enceinte prend Citalopram pendant le troisième trimestre de la grossesse, le médecin doit évaluer attentivement les risques et les bienfaits potentiels du traitement. Le médecin pourrait envisager de réduire la dose de Citalopram progressivement au cours du troisième trimestre.

Gériatrie (≥65 ans)

Au sein de la population âgée, on a observé une demi-vie plus longue et une clairance moindre; on devrait donc envisager de prescrire des doses plus faibles et une dose maximale plus faible. La dose recommandée pour les sujets âgés est une dose unique de 20 mg/jour. Certains patients peuvent répondre à la dose de 10 mg/jour (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Au besoin, la dose peut être portée à un maximum de 20 mg/jour pour autant que le patient tolère bien l'augmentation. Comme c'est le cas pour d'autres ISRS, la prudence s'impose quand on traite des femmes âgées pouvant être plus vulnérables à des effets indésirables comme l'hyponatrémie et le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/Métabolisme, Hyponatrémie**).

Insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, on doit s'en tenir aux doses les plus faibles de l'éventail posologique. On recommande donc d'amorcer le traitement par une dose quotidienne unique de 10 mg. Le clinicien pourra ensuite augmenter cette dose en fonction de la réponse du patient, selon son bon jugement. Chez l'insuffisant hépatique, on recommande une dose maximale de 20 mg/jour (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique, Insuffisance hépatique**). En présence d'une atteinte hépatique sévère, l'utilisation du citalopram commande une prudence encore plus grande.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique ne s'impose en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée. Vu l'absence de données quant aux effets de citalopram sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques en présence d'insuffisance rénale grave, citalopram doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Métaboliseurs lents au niveau de la CYP2C19

Chez les métaboliseurs lents pour CYP2C19, on recommande une posologie initiale de 10 mg/jour, les 2 premières semaines. La posologie pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg/jour selon la réponse individuelle (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Traitement d'entretien

L'évaluation du citalopram dans 2 études contrôlées par placebo a révélé que son effet antidépresseur se maintenait jusqu'à 24 semaines, après un traitement initial de 6-8 semaines (32 semaines en tout) (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Dans l'étude à doses variables, la vaste majorité des patients prenaient 20 ou 40 mg/jour à 12 et à 24 semaines. Durant le traitement d'entretien, on doit utiliser la plus faible dose efficace et réévaluer périodiquement l'utilité de poursuivre le traitement.

Passage d'un IMAO ou vice versa

Il faut attendre au moins 14 jours entre l'arrêt d'un IMAO et le début d'un traitement par CITALOPRAM-ODAN. De même, il faut attendre au moins 14 jours entre l'arrêt d'CITALOPRAM-ODAN et le début d'un traitement par IMAO (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Fin du traitement par citalopram

On a rapporté des symptômes reliés à la fin du traitement par citalopram ou à une baisse de la dose. On recommande de surveiller l'apparition de tout symptôme à l'arrêt du traitement ou après réduction de la posologie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/Tolérance, Symptômes reliés à l'arrêt des ISRS et RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables après arrêt du traitement [ou réduction de la dose]**).

On recommande de réduire graduellement la posologie sur une période d'au moins 1-2 semaines plutôt que de cesser brusquement le traitement, afin de réduire le risque de sevrage. En cas de symptômes intolérables, après diminution de la posologie ou arrêt du traitement, il faut réajuster la posologie en fonction de la réponse clinique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes reliés à l'arrêt du traitement et RÉACTIONS INDESIRABLES**).

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, il faut prendre la dose suivante au moment prévu.

SURDOSAGE

En cas de surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison le plus proche.
--

*Lors des essais cliniques sur le citalopram (racémate), on n'a rapporté aucun décès après des surdoses pouvant atteindre 2000 mg. Tous les patients se sont rétablis. On a rapporté des torsades de pointes lors de surdoses de citalopram après la mise en marché (voir **CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; RÉACTIONS***

INDÉSIRABLES, Réactions indésirables rapportées en pharmacovigilance; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Les surdoses dont la quantité était connue étaient de l'ordre de 800 à 1000 mg.

Les données cliniques détaillées sur la surdose de citalopram sont rares; souvent, on signale la prise concomitante d'autres médicaments et/ou d'alcool. On a rapporté des surdoses mortelles de citalopram seul, mais la plupart des surdoses mortelles étaient associées à une surdose de médicaments concomitants. Les surdoses signalées depuis la mise en marché comprenaient des surdoses mortelles de citalopram seul et des surdoses non mortelles où la dose ingérée pouvait atteindre 5200 mg.

La plupart des patients se sont remis sans séquelles, mais on a rapporté 3 cas mortels *liés à une surdose de citalopram (racémate) seul, à raison de 2800 mg, 2880 mg et 3920 mg.*

On a signalé des cas mortels de syndrome sérotoninergique après surdose de moclobémide (ManerixMD) et de citalopram (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Événements évoquant le syndrome sérotoninergique ou le syndrome malin des neuroleptiques**). Le taux plasmatique de moclobémide allait de 16 à 90 mg/l (fourchette thérapeutique : 1 à 3 mg/l) et celui du citalopram, de 0,3 à 1,7 mg/ml (concentration thérapeutique : 0,3 mg/l), ce qui signifie qu'une dose relativement faible de citalopram, associée à une surdose de moclobémide, pose un risque important.

Les symptômes suivants ont été rapportés lors de surdose de citalopram : agitation, arythmie auriculaire et ventriculaire, bradycardie, bloc de branche, arrêt cardiaque, confusion, convulsions, coma, cyanose, étourdissements, changements à l'ECG, hyperventilation, hypotension, hypertension, perte de connaissance, mydriase, nausée, allongement du QRS, allongement de l'intervalle QT, rhabdomyolyse, crise convulsive, syndrome sérotoninergique, somnolence, stupeur, transpiration, tachycardie, torsades de pointes, tremblement et vomissements.

Traitement de la surdose

Libérer les voies respiratoires, afin d'assurer une ventilation et une oxygénation appropriées. On doit envisager le lavage gastrique et l'utilisation de charbon activé. Le lavage gastrique doit être effectué le plus tôt possible après ingestion orale. On recommande : monitoring cardiaque, surveillance des signes vitaux et traitement symptomatique de soutien. Il n'existe pas d'antidote spécifique du citalopram.

On recommande de surveiller l'ECG en cas de surdose.

Compte tenu de l'importance du volume de distribution du citalopram, il est peu probable que la diurèse forcée, la dialyse, l'hémo perfusion ou l'exsanguino-transfusion soient utiles.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le citalopram est un inhibiteur hautement sélectif et puissant du recaptage de la sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5-HT), pratiquement dépourvu d'effets sur le recaptage neuronal de la noradrénaline (NA) et de la dopamine (DA). La potentialisation, par le citalopram, de l'activité sérotoninergique dans le système nerveux central, par inhibition du recaptage neuronal de la sérotonine, expliquerait ses effets antidépresseurs. Chez le rat, un traitement prolongé (14 jours) par le citalopram n'induisait pas de tolérance à l'inhibition du recaptage de la sérotonine.

Pharmacodynamie

Le citalopram manifeste peu ou pas d'affinité pour un vaste ensemble de récepteurs, parmi lesquels les récepteurs : sérotoninergiques 5-HT_{1A} et 5-HT₂, dopaminergiques D₁ et D₂, adrénergiques α_1 , α_2 et β , histaminergiques H₁, cholinergiques muscariniques ainsi que les récepteurs des benzodiazépines, de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et des opiacés.

Pharmacocinétique

Absorption : Après administration orale d'une dose unique de citalopram (40 mg) à des volontaires masculins sains, le pic sérique était atteint en \approx 4h (fourchette : 1-6 h). La biodisponibilité absolue du citalopram avoisinait 80 % (52-93 %) d'une dose intraveineuse. L'absorption n'est pas affectée par la nourriture.

Distribution : Après perfusion intraveineuse chez des volontaires masculins sains, le volume apparent de distribution (V_d) β avoisinait 12 l/kg (9-17 l/kg), révélant une importante distribution tissulaire; lorsque le médicament était administré par voie orale le (V_d) β avoisinait 17 l/kg (14-21 l/kg). Le taux de liaison du citalopram et de ses dérivés déméthylés aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 80 %.

La pharmacocinétique du citalopram (dose unique ou multiple) est linéaire et proportionnelle à la dose entre 10 et 60 mg/jour. Le taux plasmatique à l'équilibre est atteint en 1 à 2 semaines. La dose de 40 mg/jour produit un taux plasmatique moyen d'environ 83 ng/ml (n=114), la fourchette allant de 30 à 200 ng/ml. Le citalopram ne s'accumule pas lors de traitement au long cours. On n'a pas établi de relation claire entre le taux plasmatique de citalopram et la réponse thérapeutique ou les effets secondaires.

Métabolisme : Le citalopram subit une biotransformation hépatique en déméthylcitalopram (DCT), en didéméthylcitalopram (DDCT), en oxyde-N-citalopram et en un dérivé désaminé de l'acide propionique. Les études *in vitro* ont révélé que le DCT, le DDCT et l'oxyde-N-citalopram inhibent également le recaptage neuronal de la sérotonine, de façon moins sélective et moins puissante que la molécule mère; leur importance clinique est mineure. Le citalopram inchangé prédomine dans le plasma.

Les études *in vitro* révèlent que la biotransformation du citalopram en dérivés déméthylés est régie par CYP2C19 et CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par CYP2D6. On recommande une posologie initiale de 10 mg chez les métaboliseurs lents pour CYP2C19 (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Élimination : La demi-vie d'élimination ($t_{1/2\beta}$) du citalopram avoisine 37 heures (fourchette : 30-42 h), ce qui permet d'administrer une seule dose par jour. La clairance plasmatique générale (Cl_s) du citalopram atteint 0,33 l/min. Le citalopram est éliminé principalement par le foie (85 %) et par le rein; environ 12 % (6-21 %) de la dose quotidienne sont excrétés dans l'urine sous forme de molécule mère.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie : Des patients âgés (4 hommes et 7 femmes de 73 à 90 ans) ont reçu 20 mg/jour de citalopram durant 3 à 4 semaines. Dans ce contexte, le taux plasmatique à l'équilibre augmentait (106 ng/ml), la demi-vie s'allongeait (1,5 à 3,75 jours) et la clairance diminuait (0,08 à 0,3 l/min). L'augmentation du taux plasmatique de citalopram survenait plus tôt dans la vie chez la femme que chez l'homme. Chez les patients âgés, on recommande de réduire la posologie usuelle et la posologie maximale de citalopram (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Gériatrie**).

Insuffisance hépatique : On a comparé la pharmacocinétique du citalopram chez des patients atteints d'insuffisance hépatique (3 femmes et 6 hommes de 41 à 60 ans) et chez 12 volontaires masculins sains (21-43 ans). En présence d'insuffisance hépatique, la demi-vie du citalopram (voie orale) doublait (83 heures c. 37 heures), sa concentration à l'équilibre augmentait de 61% et sa clairance diminuait de 37 %. Il faut donc user de prudence avec le citalopram en présence d'insuffisance hépatique et réduire la posologie maximale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/Voies biliaires/Pancréas, Insuffisance hépatique et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique**).

Insuffisance rénale : En présence d'insuffisance rénale légère ou modérée (4 femmes et 3 hommes de 30 à 55 ans), le citalopram était éliminé plus lentement que chez 12 volontaires masculins sains (21-43 ans), la demi-vie atteignant 49 heures contre 37 heures. Toutefois, l'insuffisance rénale légère ou modérée n'affectait pas de façon notable la pharmacocinétique du citalopram. On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur le traitement au long cours par le citalopram en présence d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 20 ml/min).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés citalopram-ODAN doivent être rangés dans un endroit sec, à température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés Citalopram-ODAN renferment 20 ou 40 mg de citalopram sous forme de bromhydrate de citalopram, et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, glycérol, crospovidone, stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 4000 et dioxyde de titane.

CITALOPRAM-ODAN (bromhydrate de citalopram) est disponible sous une couleur blanche à écru, de forme ovale, pelliculés ayant une ligne de cassure sur un côté et gravé "O-20" (pour 20 mg) et de "O-40" (pour les comprimés à 40 mg) sur le côté opposé.

Comprimés à 20 mg : Chaque comprimé de couleur blanc à écru, de forme ovale, pelliculés ayant une ligne de cassure sur un côté et gravé "O-20", contient 20 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate de citalopram) et le ingrédients non-medicinaux suivants : amidon de maïs, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, glycérol, crospovidone, stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 4000 et dioxyde de titane. Offerts en flacons de 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

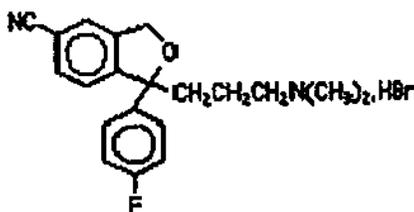
Comprimés à 40 mg : Chaque comprimé de couleur blanc à écru, de forme ovale, pelliculés ayant une ligne de cassure sur un côté et gravé "O-20", contient 20 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate de citalopram) et le ingrédients non-medicinaux suivants : amidon de maïs, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, glycérol, crospovidone, stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 4000 et dioxyde de titane. Offerts en flacons de 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Produit actif

Denomination internationale : Bromhydrate de citalopram

Nom chimique : (RS)-1-[3-(Dimethylamino) propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5 isobenzofurancarbonitrile monohydrobromide



Structure moléculaire:

Formule moléculaire et poids moléculaire : $C_{20}H_{22}BrFN_2O$
405,30

Propriétés physicochimiques : Blanc a écri, matériel cristalline ayant une odeur
Description : distincte

Point de fusion : 185-188 °C

pH : 5,5 – 6,5 (0,5% p/v dans l'eau)

pKa : 9,5 (microtitration)

Solubilité : Eau (modérément soluble)
Ethanol (soluble)
Chloroforme (soluble)
Diethylether (tres peu soluble)

Coefficient de partage : Log P (tampon octanol/phosphate avec un pH 7.4)-
1.57

ESSAIS CLINIQUES

Biodisponibilité comparée

Une étude pivot de bioéquivalence, randomisée, ouvert, équilibré, à deux traitements, à deux périodes, à deux séquences, à dose unique, croisée des comprimés de bromhydrate de citalopram 40 (International Pharmaceutical Generics Limited), et le produit de référence Celexa™ (contenant bromhydrate de citalopram 40 mg) fabriquée par Forest Pharmaceuticals Inc, filiale de Forest Laboratories, Inc.) St-Louis, Missouri menée auprès de 24 (+ 2 en attente) adultes en santé volontaires sains, à jeun.

Citalopram (1x 40 mg) Données mesurées puissance non corrigée Moyenne Géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Reference†	Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 %
SSC ₀₋₇₂ (ng•h/ml)	1727.64 1772.95 (24.15)	1665.0 1728.47 (28.51)	103.72	97.59-110.24
SSC ₁ (ng•h/ml)	2763.89 2911.29 (33.31)	2655.65 2646.76 (47.48)	104.08	97.42-111.19
C _{max} (ng/ml)	54.16 55.69 (24.72)	53.82 55.59 (27.53)	100.62	93.96-107.76
T _{max} (h) §	8.24 (171.6)	4.15 (23.09)		
t _{1/2} (h) £	51.11 (31.85)	58.54 (39.65)		
*IPG-Citalopram, fabriquée par International Pharmaceutical Generics Ltd. †Celexa fabriquée par Forest Pharmaceuticals Inc, filiale de Forest Laboratories, Inc. St-Louis, Missouri USA §Démontrée par moyenne arithmétique (CV%) seulement £Indique le % d'intervalle de confiance				

L'efficacité du citalopram dans le traitement de la dépression a été établie par 5 études contrôlées par placebo chez des patients qui répondaient aux critères du DSM-III ou du DSM-III-R pour le trouble dépressif majeur. L'évaluation de la réponse au traitement utilisait l'échelle de dépression de Hamilton (HAMD) et/ou l'échelle de dépression de Montgomery-Åsberg (MADRS), et l'échelle d'impression clinique globale de la gravité CGI (Clinical Global Impression). Sur les échelles

HAMD et MADRS, on évaluait le score total, divers éléments choisis et le pourcentage de répondeurs (réponse = baisse du score total HAMD/MADRS d'au moins 50 % par rapport au départ).

Dans une étude dose-effet à dose fixe de 6 semaines, les patients recevaient du citalopram à 10, 20, 40 ou 60 mg/jour ou un placebo (n=129 à 131 par groupe). Les doses de 40 et 60 mg/jour étaient atteintes après augmentation posologique graduelle, respectivement sur 4 et 8 jours. L'étude a montré que les doses de 40 et 60 mg/jour étaient significativement plus efficaces que le placebo, mais que la dose de 60 mg/jour n'était pas plus efficace que celle de 40 mg/jour. Les faibles doses n'étaient pas statistiquement supérieures au placebo, sauf à l'échelle MADRS; sur cette échelle, le pourcentage de répondeurs était significativement plus élevé sous citalopram que sous placebo.

La 2^e étude évaluait des doses flexibles durant 4 semaines chez des patients déprimés dont 85% répondaient aux critères de la mélancolie. Au départ, 89 patients ont été randomisés au groupe citalopram et 91, au groupe placebo. Il s'agit de la seule étude où les hommes étaient plus nombreux que les femmes (64 % c. 36 %). La dose initiale de citalopram, 20 mg/jour, pouvait être augmentée jusqu'à la dose maximale tolérée, sans dépasser 80 mg/jour. On observait une amélioration significativement plus importante sous citalopram que sous placebo. À la 4^e semaine, la dose quotidienne moyenne était de 63 mg; 52 % des patients prenaient 80 mg/jour.

Dans une étude à doses fixes de 6 semaines, les patients recevaient soit du citalopram à 20 ou 40 mg/jour, soit un placebo (n=64-70 par groupe). On observait une amélioration significativement plus importante sous citalopram à 40 mg/jour que sous placebo. La différence entre la faible dose de citalopram et le placebo n'était pas significative.

Dans une autre étude à doses fixes de 6 semaines, les patients recevaient soit du citalopram à 20 ou 40 mg/jour, soit un placebo (n=88-97 par groupe). On observait une amélioration légèrement plus marquée sous citalopram que sous placebo, mais la différence n'était pas statistiquement significative, en raison d'un fort effet placebo (amélioration substantielle dans le groupe placebo).

Une étude à dose flexible de 6 semaines a été menée chez des patients âgés déprimés (âge moyen : hommes 75 ans; femmes 77 ans) afin de préciser l'effet antidépresseur et l'innocuité du citalopram dans cette population. Parmi les patients, 98 prenaient du citalopram et 51, un placebo. Le protocole permettait l'inscription de patients dont le score HAMD de départ était plus bas que dans la plupart des études (≥ 18 dans les essais cliniques). Toutefois, le pourcentage de patients dont le score HAMD était inférieur à 18 au départ était très faible. La dose de citalopram augmentait graduellement, de 10 mg/jour au départ jusqu'à un maximum de 30 mg/jour. On observait une amélioration significativement plus marquée sous citalopram que sous placebo. La dose finale de citalopram atteignait 10, 20 et 30 mg/jour, respectivement, chez 5 %, 51 % et 44 % des patients.

Deux études à long terme ont évalué l'efficacité du citalopram dans la prévention des rechutes. Les patients déprimés ayant répondu au citalopram lors d'une phase initiale de traitement à court terme de 6 ou 8 semaines (doses fixes de 20 ou 40 mg/jour dans un cas et dose flexible de 20 à 60 mg/jour dans l'autre) étaient randomisés à poursuivre leur traitement ou à recevoir un placebo. Parmi les patients, 257 ont reçu du citalopram et 116, un placebo. Dans les 2 études, le taux de rechute était significativement plus bas sous citalopram que sous placebo durant les 6 mois suivants. Dans l'étude à doses fixes, le taux de rechute était comparable sous 20 et 40 mg/jour (10 % et 12 %, respectivement). Sous placebo, le taux de rechute atteignait 31 %. Dans l'étude à dose flexible, le

taux de rechute était de 14% sous citalopram et de 24% sous placebo. La plupart des patients (76 %) ayant continué à recevoir le citalopram prenaient 20 ou 40 mg/jour durant la majeure partie de l'étude, mais certains patients prenaient 60 mg/jour, et quelques-uns, moins de 20 mg/jour.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

Le citalopram est un mélange racémique dont l'énantiomère S (+) est responsable des effets pharmacologiques. L'énantiomère R (-) contribue peu à l'activité du citalopram.

Expériences *in vitro*

(a) Recaptage neuronal de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine.

L'effet pharmacologique principal du citalopram est l'inhibition du mécanisme de recaptage de la 5-HT. On a démontré que le citalopram inhibait le recaptage de la 5-HT dans les plaquettes du sang de lapin (CI₅₀ : 14 nM). De même, le médicament inhibe le recaptage de la 5-HT dans une préparation de synaptosomes cérébraux de rat.

Recaptage des amines 3H par les synaptosomes cérébraux de rat (CI₅₀ nM)

	5-HT	NE	DA	NE/5-HT
citalopram	1.8	8800	41 000	4889
déméthylcitalopram	7.4	780	26 000	105
didéméthylcitalopram	24	1500	12 000	63
citalopram-N-oxyde	56	3200	> 100 000	57

Les données indiquent que le citalopram est un inhibiteur puissant et spécifique du recaptage de la 5-HT, dénué d'effet sur le recaptage neuronal de la noradrénaline (NA) et de la dopamine (DA). Les dérivés du citalopram sont également des inhibiteurs spécifiques du recaptage de la 5-HT, moins actifs toutefois que la molécule mère.

La sélectivité d'un ISRS est déterminée par le rapport entre les concentrations inhibant le captage *in vitro* de la NA et de la 5-HT. Selon ce critère, le citalopram est un ISRS très sélectif.

(b) Effet sur les récepteurs des neurotransmetteurs

Le citalopram manifeste peu ou pas d'affinité pour un vaste ensemble de récepteurs, parmi lesquels les récepteurs : 5-HT_{1A} et 5-HT₂, dopaminergiques D₁ et D₂, adrénergiques α_1 , α_2 et β , histaminergiques H₁, cholinergiques muscariniques ainsi que les récepteurs des benzodiazépines et des opiacés.

L'absence d'affinité pour ces récepteurs a été démontrée par un ensemble de tests fonctionnels *in vitro* sur organes isolés, ainsi que par des tests fonctionnels *in vivo*.

Effets sur le comportement

Dans un « paradigme comportemental de désespoir », des souris entraînées à nager dans un bocal de verre finissent par s'immobiliser. Ce comportement est renversé par le citalopram, de manière proportionnelle à la dose.

Les précurseurs de la 5-HT, le tryptophane et le 5-HTP, induisent chez la souris et le rat un syndrome sérotoninergique, caractérisé par : tremblement, hyperactivité, démarche anormale, lordose et abduction des membres arrière. Le citalopram potentialise ces comportements. Les dérivés diméthylé, didiméthylé et oxyde-N sont moins puissants que la molécule mère.

Le citalopram accentue les tremblements de la tête induits par la coadministration d'un IMAO et du 5-HTP. Toutefois, le citalopram n'affecte pas les tremblements de la tête induits par la quipazine (mimétique direct de la 5-HT), ce qui indique que le citalopram est dénué d'activité antisérotoninergique.

Le citalopram n'est pas antinociceptif en lui-même, mais il potentialise les effets antinociceptifs de la morphine. Dans un paradigme de renforcement par la nourriture, à horaire variable, le citalopram n'affectait pas la réponse chez le pigeon, mais accentuait la baisse de réponse induite par le 5-HTP.

Chez le rat, le citalopram ne facilitait pas l'autostimulation, ne remplaçait ni la d-amphétamine, ni le d-LSD, ni la 8-OHDPAT dans un paradigme de différenciation des drogues et n'augmentait pas la consommation d'éthanol dans un test de préférence éthanol/eau. Au contraire, dans cette dernière expérience, le citalopram diminuait la consommation d'éthanol. D'après ces expériences, le citalopram ne devrait entraîner ni abus ni dépendance.

Le citalopram protège légèrement contre les convulsions induites par électrochoc maximal, par isoniazide et par le son. Toutefois, lors des études de toxicité, on observait des convulsions à très forte concentration plasmatique de citalopram (voir **TOXICOLOGIE**).

Effets cardiovasculaires

Le citalopram bloquait les canaux hERG à expression hétérologue dans des cellules d'ovaire de hamster chinois transfectées (CI₅₀ : 4 µM).

Chez le chien conscient, l'administration orale d'une dose unique de 5 mg/kg de citalopram causait des fluctuations prononcées de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. À 10 mg/kg, on observait tachycardie et augmentation de la pression artérielle. L'ECG n'était pas affecté.

Chez le chat anesthésié, l'administration orale d'une dose unique de 35 mg/kg abaissait les paramètres suivants : tension artérielle moyenne, tension télédiastolique du ventricule gauche, contractilité, performance cardiaque, volume systolique et débit cardiaque. La résistance périphérique augmentait. On observait des anomalies à l'ECG chez 2 des 6 chats : perturbation de la conduction, changements de rythme et une inversion de l'onde T.

Les autres effets cardiovasculaires du citalopram et de l'un de ses dérivés sont décrits sous TOXICOLOGIE.

Pharmacocinétique chez l'animal

Absorption

La pharmacocinétique du citalopram chez la souris, le rat et le chien, est caractérisée par une absorption rapide, le T_{max} variant de 0,5 à 4 heures. On a démontré, chez l'animal, une biodisponibilité systémique réduite par rapport à l'humain, en raison important effet de premier passage.

Distribution

L'analyse pharmacocinétique après dose intraveineuse unique suggère une distribution à deux compartiments. On retrouve un taux élevé de citalopram et de son dérivé déméthylé dans les poumons, le foie et les reins, et un taux plus faible dans le coeur et le cerveau. Le médicament et ses dérivés déméthylés passent la barrière placentaire et sont excrétés en petites quantités dans le lait.

On estime le taux de liaison du citalopram aux protéines plasmatiques à $\approx 70-80\%$. On ignore quelles protéines sont impliquées.

Chez la souris et le chien, le taux tissulaire de la molécule mère et des dérivés déméthylés augmente avec la dose, mais pas nécessairement de façon proportionnelle. Chez le chien, le taux des dérivés déméthylés par rapport à celui de la molécule mère était plus élevé que chez la souris; par conséquent, le rapport de citalopram/didéméthylcitalopram était plus faible, chez le chien, particulièrement dans le coeur et les reins.

Biotransformation

On n'observe aucune différence majeure dans la biotransformation du citalopram entre l'animal et l'humain. Le citalopram est transformé en déméthylcitalopram, didéméthylcitalopram, oxyde-N-citalopram et acide propionique désaminé.

La concentration de déméthylcitalopram et de didéméthylcitalopram est plus élevée chez la souris, le rat et le chien que chez l'humain.

Élimination

L'élimination du citalopram après dose unique est rapide, la demi-vie variant de 1,5 à 2 heures chez la souris et de 3,5 à 8 heures chez le chien. Chez le chien, la demi-vie s'allonge avec l'augmentation de la dose, par saturation de l'effet de premier passage.

Après administration de 20 mg/kg de citalopram marqué au C_{14} à des rats, l'excrétion s'effectuait à parts égales dans l'urine et les fèces, 80 % environ de la dose totale étant récupérés.

Toxicocinétique

Plusieurs études de toxicité à long terme ont documenté le taux plasmatique de citalopram. Le tableau suivant résume les résultats de quelques-unes.

Espèce	Étude	Dose mg/kg	CT ^a ng/ml	DCT ^b ng/ml	DDCT ^c ng/ml
Rat ^d	Toxicité orale	32	mâles 330	474	246

	12 mois (nourriture)		femelles 334	391	204
		60	mâles 690 femelles 826	989 862	497 290
		120	mâles 1163 femelles 1286	1947 1655	758 577
Chien^e	Toxicité orale 12 mois (capsules)	1	19	22	95
		3	350	170	314
		8	1218	586	574
Humain	Doses orales multiples 6 semaines	0.3	39	13	3.7
		0.6	83	28	5.2
		0.9	121	41	6.3

a : citalopram; b : déméthylcitalopram; c : didéméthylcitalopram; d : valeur moyenne à 52 semaines; e : 2 heures après la dose; 52^e semaine (1 et 3 mg/kg), 57^e semaine (8 mg/kg).

Les données indiquent que, chez l'animal, le taux plasmatique du citalopram et celui du dérivé déméthylé sont considérablement plus élevés que chez l'humain. La dose maximale recommandée chez l'humain (60 mg/jour) correspond à environ 0,9 mg/kg. Chez le rat et le chien à dose maximale, le taux plasmatique de la molécule mère est ≈ 10 fois plus élevé que chez l'humain, alors que le taux du dérivé didéméthylé est presque 100 fois plus élevé. Chez le rat, le taux plasmatique maximal sans effet observé (NOEL [*no observable effect level*]) n'a pu être établi dans cette étude; à faible dose, on observait : vacuolisation minimale des hépatocytes avec infiltration graisseuse et accumulation de cellules spumeuses dans les poumons. Ces changements étaient réversibles. Chez le chien, le NOEL était de 3 mg/kg.

TOXICOLOGIE

Toxicité à court terme

La DL₅₀ du citalopram va de 900 à 1700 mg/kg (p.o.) et de 38 à 74 mg/kg (i.v.). Toutefois, certains animaux recevant 400 et 600 mg/kg sont morts, ce qui indique une courbe dose-effet très aplatie pour le paramètre mortalité. Les signes de toxicité comprenaient sédation et tremblements, et des convulsions apparaissaient en s'approchant de la DL₅₀.

DL₅₀ chez la souris et le rat (mg/kg de poids corporel)

Espèce	Sexe	Voie d'administration				
		i.v.	p.o.	i.p.	s.c.	i.m.
Souris	Mâles	72 ± 9	1140±190	220±9	534±71	> 400
	Femelles	74±10	900±120	207±20	-	-
Rat	Mâles	40±4	1710±292	157±27	1950±364	> 400
	Femelles	38±7	1426±554	133±17	-	-

Plusieurs études de toxicité à dose unique ont étudié, chez le chien, le potentiel cardiotoxique du citalopram. Ces études n'ont révélé aucun signe de cardiotoxicité, mais on observait des convulsions

tonico-cloniques après administration orale (20-40 mg/kg) et après perfusion intraveineuse lente (20-24 mg/kg) de citalopram. Le seuil plasmatique critique pour les convulsions s'établissait à ≈ 1950 ng/ml.

Toxicité à long terme

On a effectué des études de toxicité sur le citalopram, notamment en administration quotidienne durant ≤ 26 semaines chez la souris et 52 semaines chez le rat et le chien. Dans les études d'innocuité à long terme du médicament, le suivi du taux plasmatique a permis d'établir que les animaux avaient été exposés à un taux moyen de citalopram de ≤ 1200 ng/ml (chien et rat) et ≤ 2900 ng/ml (souris) et à une quantité substantielle de déméthylcitalopram (≤ 1800 ng/ml [rats], ≤ 600 ng/ml [chien] et ≤ 1150 ng/ml [souris]) et de didéméthylcitalopram (≤ 650 ng/ml [rat], ≤ 600 ng/ml [chien] et ≤ 300 ng/ml [souris]).

Outre les signes fonctionnels et comportementaux caractéristiques d'une stimulation exagérée de la 5-HT (p. ex. : hyperactivité, tremblement, rigidité de la queue, mydriase, prise de nourriture réduite et gain pondéral abaissé), on observait chez les rongeurs deux effets liés au traitement : stéatose hépatique et induction de phospholipidose (vacuolisation des lymphocytes). Ces deux effets étaient réversibles. De plus, on observait, chez le rat, dégénérescence rétinienne et atrophie testiculaire.

Chez le chien, on observait 2 autres effets liés au traitement. Premièrement, convulsions et mortalité survenaient à partir de 1950 ng/ml de citalopram (p.o. ou i.v.). Deuxièmement, on observait des arythmies ventriculaires mortelles, après perfusion intraveineuse, lors d'exposition simultanée à un taux élevé de didéméthylcitalopram (≈ 300 ng/ml) et de citalopram (≈ 1950 ng/ml).

Stéatose hépatique chez le rongeur

La stéatose hépatique a été observée pour la première fois lors d'une étude où des rats recevaient par gavage 8-32 mg/kg/jour de citalopram durant 3 mois. Le traitement produisait une stéatose hépatique proportionnelle à la dose chez tous les rats mâles (mais non chez les femelles), quelle que soit la dose. La stéatose hépatique chez le rat mâle avait déjà été observée lors d'une étude de 4 semaines, mais seulement à dose bien supérieure (> 160 mg/kg). Chez les rates, on observait seulement une stéatose minimale à 200 mg/kg/jour.

Phospholipidose chez les rongeurs

La phospholipidose, observée chez les rongeurs, est caractérisée par une accumulation anormale de phospholipides dans les cellules responsables de la phagocytose et du catabolisme des membranes (p. ex. : macrophages des alvéoles pulmonaires, leucocytes circulants [lymphocytes surtout]).

On a observé une phospholipidose chez le rat (sous citalopram à 120 mg/kg durant 52 semaines) et une légère vacuolisation des lymphocytes circulants chez la souris (sous 100 mg/kg durant 26 semaines). Ces deux effets disparaissaient en 3 à 4 semaines.

Dégénérescence/atrophie rétinienne chez le rat

Dans l'étude de cancérogenèse chez le rat, on observait, uniquement chez les mâles, une légère augmentation de l'opacité du cristallin, proportionnelle à la dose. De plus, sous forte dose (80 mg/kg/jour) on observait une augmentation de fréquence/gravité de dégénérescence/atrophie de la rétine. La fréquence en était plus élevée chez les femelles; toutefois, plus de femelles que de mâles ont survécu à l'étude. Un pathologiste indépendant a conclu que la cause la plus probable des

changements rétinien était la dilatation de la pupille sous l'effet du médicament; en effet, la mydriase augmente le risque d'atteinte rétinienne chez le rat albinos, photosensible.

Atrophie testiculaire chez le rat

Dans une étude de toxicité de 52 semaines chez le rat, on observait une atrophie testiculaire sous citalopram à 60 et 120 mg/kg/jour.

Convulsions et mortalité chez le chien

Des études de toxicité menées chez le chien ont révélé que le citalopram avait produit des arythmies ventriculaires mortelles. On a donc mené des études afin d'élucider le mécanisme de cet effet et d'en déterminer la portée chez l'humain.

Ces études ont montré que :

- La perfusion i.v. de citalopram à 20 mg/kg produisait des convulsions. Le taux sérique de citalopram atteignait 1950 ng/ml à cette dose. En présence de diazépam (en perfusion i.v.), on pouvait augmenter la perfusion de citalopram jusqu'à 70 mg/kg (6800 ng/ml).
- La perfusion i.v. de didéméthylcitalopram à 5-22 mg/kg allongeait l'intervalle QT. À 5 mg/kg, le taux sérique du dérivé atteignait 300 ng/ml. L'allongement de l'intervalle QT était proportionnel à la dose.
- Lors de coadministration par perfusion de citalopram à 20 mg/kg et de didéméthylcitalopram à 5 mg/kg (en présence de diazépam, pour éviter les convulsions), 5 chiens sur 9 sont morts de fibrillation ventriculaire. À ces doses, le taux sérique de citalopram atteignait 1950 ng/ml et celui du didéméthylcitalopram, 300 ng/ml.

Le tableau suivant montre la différence substantielle entre le taux sérique de citalopram et de son dérivé chez le chien, dans ces études, et celle observée chez l'humain à dose thérapeutique.

Traitement	Chien Fibrillation ventriculaire	Patients Concentration à l'équilibre, sous 60 mg/jour de citalopram
citalopram, 20 mg/kg	1950 ng/ml	121 ng/ml
plus didéméthylcitalopram, 5 mg/kg	300 ng/ml	6.3 ng/ml

Toxicité sur la reproduction

Le citalopram n'affectait pas la performance de reproduction chez le rat, à dose ≤ 16 mg/kg/jour (mâles) et ≤ 32 mg/kg/jour (femelles).

Lors des études de tératologie menées sur le rat, on observait des effets sur les produits de conception à dose toxique pour la mère. On notait une toxicité minime sur le développement à 32 mg/kg/jour : incidence faible de résorptions, légère baisse de poids des foetus et des rejetons, retard léger et réversible de l'ossification et du développement postnatal.

Dans une étude chez le lapin, la toxicité maternelle apparaissait à 4,8 mg/kg/jour, et la mortalité à 16 mg/kg/jour. Aucun effet sur le développement embryonnaire et foetal n'a été noté à la plus forte dose évaluée (16 mg/kg/jour).

Lors d'une étude sur le développement embryonnaire et foetal chez le rat, le citalopram p.o. à 32, 56 ou 112 mg/kg/jour, administré à des rates gravides durant l'organogenèse, diminuait la croissance et la survie embryonnaires et foetales, et augmentait l'incidence d'anomalies foetales (dont des anomalies cardiovasculaires et squelettiques) sous forte dose (≈ 18 fois la DMRH de 60 mg/jour en fonction de la surface corporelle en mg/m²). Cette dose était également associée à une toxicité maternelle (signes cliniques, gain de poids réduit). La dose sans effet sur le développement (56 mg/kg/jour) est environ 9 fois plus élevée que la DMRH en mg/m². Dans une seconde étude sur le développement embryonnaire et foetal chez le rat, à doses comparables, on ne notait aucune augmentation des anomalies foetales.

Lors d'une étude sur le lapin, on n'observait aucune perturbation du développement embryonnaire et foetal jusqu'à 16 mg/kg/jour, soit ≈ 5 fois la DMRH en mg/m². Ainsi, les effets tératogènes observés, à dose toxique pour la mère, dans une étude sur le développement embryonnaire et foetal chez le rat n'ont pu être confirmés, ni lors d'une 2^e étude menée chez le rat, ni chez le lapin.

Lorsque des rats femelles ont reçu du citalopram (4,8; 12,8 ou 32 mg/kg/jour) de la fin de la gestation au sevrage, on observait à la forte dose (correspondant à ≈ 5 fois la DMRH en mg/m²), chez les rejets, une mortalité accrue les 4 premiers jours et un retard de croissance persistant. La dose sans effet toxique (12,8 mg/kg/jour) correspond à ≈ 2 fois la DMRH en mg/m². On observait des effets similaires sur la mortalité et la croissance des rejets de femelles ayant reçu, durant toute la gestation et au début de l'allaitement, des doses ≥ 24 mg/kg/jour, correspondant à ≈ 4 fois la DMRH en mg/m². On n'a pu déterminer une dose sans effet toxique dans cette étude.

Potentiel mutagène

Le citalopram était dépourvu d'activité mutagène dans la plupart des tests *in vitro* (tests d'Ames sur *Salmonella*; test d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains en culture; test de mutation génique sur culture de cellules de lymphome de souris L5178Y) et *in vivo* (test du micronoyau; synthèse non programmée de l'ADN). Toutefois, le citalopram s'est avéré mutagène dans certains tests *in vitro* (test d'Ames sur *Salmonella* et test sur cellules pulmonaires de hamster chinois).

Cancérogenèse

Le citalopram ne manifestait aucun potentiel cancérogène chez la souris à 40-240 mg/kg/jour chez la souris (1,5 an) et à 8-80 mg/kg/jour chez le rat (2 ans). Chez le rat, on notait une incidence accrue de cancer de l'intestin grêle à 8 et à 24 mg/kg/jour de citalopram, mais pas à 80 mg/kg/jour.

RÉFÉRENCES

Préclinique/*In vitro*

1. Hyttel J, Arnt J, Sánchez C. The pharmacology of citalopram. *Rev Contemp Pharmacother* 1995;6:271-285.
2. Skjelbo E, Brøsen K. Inhibitors of imipramine metabolism by human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 256-261.

Clinique/Articles de synthèse

1. Ahlfors UG, Elovaara S, Harma P et coll. Clinical multicentre study of citalopram compared double-blindly with mianserin in depressed patients in Finland. *Nord Psykiatr Tidsskr* 1988;42(3):201-210.
2. Andersen J, Bech P, Benjaminsen S et coll. Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. *Psychopharmacology* 1986; 90: 131-138.
3. Baldwin D, Johnson FN. Tolerability and safety of citalopram. *Rev Contemp Pharmacother* 1995;6:315-325.
4. Baumann P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1996;31(6):444-469.
5. Baumann P, Souche A, Montaldi S et coll. A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(4):307-314.
6. Bertilsson L, Dahl M-L. Polymorphic drug oxidation: Relevance to the treatment of psychiatric disorders. *CNS Drugs* 1996;5(3):200-223.
7. Bouchard JM, Delaunay J, Delisle JP et coll. Citalopram versus maprotiline: a controlled clinical multicentre trial in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76:583-592.
8. Christensen P, Thomsen HY, Pedersen OL et coll. Orthostatic side effects of clomipramine and citalopram during treatment for depression. *Psychopharmacology* 1985; 86: 383-385.
9. de Wilde J, Mertens C, Overø KF et coll. Citalopram versus mianserin. A controlled, double-blind trial in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1985;72:89-96.

10. Fuglum E, Rosenberg C, Damsbo N et coll. Screening and treating depressed patients. A comparison of two controlled citalopram trials across treatment settings: hospitalized patients vs. patients treated by their family doctors. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94(1):18-25.
11. Gottfries CG. Scandinavian experience with citalopram in the elderly. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11(Suppl 1):41-44.
12. Gravem A, Amthor KF, Astrup C et coll. A double-blind comparison of citalopram (Lu 10-171) and amitriptyline in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1987;75:478-486.
13. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS et coll. Drug interactions with newer antidepressants: Role of human cytochromes P450. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 15):19-27.
14. Haffmans PMJ, Timmerman L, Hoogduin CAL et coll. Efficacy and tolerability of citalopram in comparison with fluvoxamine in depressed outpatients: a double-blind multicentre study. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11(3):157-164.
15. Jeppesen U, Gram LF, Vistisen K et coll. Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;51(1):73-78.
16. Møller SE, de Beurs P, Timmerman L et coll. Plasma tryptophan and tyrosine ratios to competing amino acids in relation to antidepressant response to citalopram and maprotiline. A preliminary study. *Psychopharmacology* 1986; 88: 96-100.
17. Montgomery SA, Rasmussen JGC, Lyby K et coll. Dose response relationship of citalopram 20 mg, citalopram 40 mg and placebo in the treatment of moderate and severe depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;6(Suppl 5):65-70.
18. Montgomery SA, Rasmussen JGC. Citalopram 20 mg, citalopram 40 mg and placebo in the prevention of relapse of major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;6(Suppl 5):71-73.
19. Montgomery SA, Rasmussen JGC, Tanghøj P. A 24-week study of 20 mg citalopram, 40 mg citalopram, and placebo in the prevention of relapse of major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8:181-188.
20. Montgomery SA, Pedersen V, Tanghøj et coll. The optimal dosing regimen for citalopram - a meta-analysis of nine placebo-controlled studies. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9(Suppl 1):35-40.
21. Muldoon C. The safety and tolerability of citalopram. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11(Suppl 1):35-40.

22. Neuvonen PJ, Pohjola-Sintonen S, Tacke U et coll. Five fatal cases of serotonin syndrome after moclobemide-citalopram or moclobemide-clomipramine overdoses. *Lancet* 1993; 342: 1419.
23. Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K et coll. A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:138-145.
24. Östrom M, Eriksson A, Thorson J et coll. Fatal overdose with citalopram. *Lancet* 1996; 348: 339-340.
25. Patris M, Bouchard J-M, Bougerol T et coll. Citalopram versus fluoxetine: A double-blind, controlled, multicentre, phase III trial in patients with unipolar major depression treated in general practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11(2):129-136.
26. Priskorn M, Sidhu JS, Larsen F et coll. Investigation of multiple dose citalopram on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of racemic warfarin. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:199-202.
27. Robert Ph, Montgomery SA. Citalopram in doses of 20-60 mg is effective in depression relapse prevention: a placebo-controlled 6 month study. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10(Suppl 1):29-35.
28. Rosenberg C, Damsbo N, Fuglum E et coll. Citalopram and imipramine in the treatment of depressive patients in general practice. A Nordic multicentre clinical study. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9(Suppl 1):41-48.
29. Timmerman L, de Beurs P, Tan BK et coll. A double-blind comparative clinical trial of citalopram vs maprotiline in hospitalized depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1987;2:239-253.
30. Timmerman L, Haffmans PMJ, Hoogduin CAL et coll. Citalopram in major depression: a comparative study with fluvoxamine, preliminary results. Dans : Beigel A, Lopez Ibor JJ, Costa e Silva JA, dir. Past, Present and Future of Psychiatry, IX^e Congrès Mondial de Psychiatrie, Volume II, Rio De Janeiro, Brésil, 6-12 juin 1993. World Scientific, Londres, 1994;982-986.
31. Von Moltke L.L. et coll. Citalopram and desmethylcitalopram in vitro: human cytochromes mediating transformation, and cytochrome inhibitory effects. *Biol Psychiatry* 1999;46(6):839-849.
32. Witchel H.J. et coll. Inhibitory actions of the selective serotonin re-uptake inhibitor citalopram on HERG and ventricular L-type calcium currents. *FEBS Letters* 2002, 512:59-66.
33. MONOGRAPHIE DE PRODUIT - Celexa® (Bromhydrate de citalopram), comprimés de 10 mg, 20 mg et 40 mg. Lundbeck Canada Inc. DATE DE RÉVISION : 12 juin 2012 (Numéro de contrôle : 155293).

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr}CITALOPRAM-ODAN Comprimés de citalopram USP

Cette notice est la troisième partie de la monographie du produit CITALOPRAM-ODAN, publiée lorsque le médicament a été approuvé pour vente au Canada. Elle est expressément destinée aux consommateurs. Veuillez lire ces renseignements avant de commencer à prendre votre médicament. Veuillez conserver ce feuillet tout au long du traitement, car vous pourrez vouloir le relire. La notice est un résumé qui ne donne pas tous les renseignements sur CITALOPRAM-ODAN. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour toute question sur le médicament. Rangez toujours les médicaments hors de portée des enfants.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Indications:

Votre médecin vous a prescrit CITALOPRAM-ODAN pour soulager vos symptômes de dépression. Afin d'assurer l'efficacité du traitement et votre sécurité, lorsque vous prenez ce type de médicament, assurez-vous de bien communiquer vos symptômes à votre médecin.

Mode d'action:

CITALOPRAM-ODAN appartient au groupe des médicaments antidépresseurs, plus spécifiquement à la famille des ISRS (Inhibiteurs sélectifs du réceptage de la sérotonine).

On pense que CITALOPRAM-ODAN agit en augmentant, dans le cerveau, le taux de sérotonine (5-hydroxytryptamine).

Contre-indications:

- Prise de pimozide.
- Prise actuelle ou récente d'inhibiteur de la monoamine-oxydase (sorte d'antidépresseur, p. ex. : sélégiline, moclobémide).
- Allergie au citalopram ou à l'un des ingrédients de CITALOPRAM-ODAN (voir plus loin).
- Cessez de prendre CITALOPRAM-ODAN et contactez immédiatement votre médecin en cas de réaction allergique ou de toute autre réaction indésirable grave.
- Ne prenez pas CITALOPRAM-ODAN si vous êtes atteint de syndrome du QT long congénital.

Ingredient médicinal :

Bromidrate de citalopram

Ingrédients non médicinaux:

amidon de maïs, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, glycérol,

crospovidone, stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 4000 et dioxyde de titane.

Formes posologiques

Les comprimés CITALOPRAM-ODAN à 20 mg ou à 40 mg sont offerts en flacons et en plaquettes alvéolées.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Afin d'assurer l'efficacité du traitement et votre sécurité, lorsque vous prenez ce type de médicament, assurez-vous de bien communiquer vos symptômes à votre médecin.

CITALOPRAM-ODAN ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans.

Apparition ou aggravation de problèmes émotionnels ou comportementaux

Surtout au cours des premières semaines, et lors de changements de dose, un petit nombre de patients prenant ce type de médicaments ressentiront une aggravation de leurs symptômes au lieu d'une amélioration; par exemple, ils pourraient ressentir de façon inhabituelle : agitation, hostilité, anxiété, impulsivité ou idées perturbantes, comme des idées de se faire du mal ou de faire du mal aux autres. Si vous (ou quelqu'un dont vous avez la garde) présentez ces symptômes, consultez immédiatement votre médecin. Une telle situation exige une supervision médicale étroite. **Ne cessez pas par vous-même de prendre le médicament.**

Vous pouvez être plus susceptibles de penser comme ça si vous avez déjà eu des idées d'auto-agression.

Vous trouverez peut-être utile de dire à un ami ou un parent que vous êtes déprimé ou anxieux, et leur demander de lire ce dépliant. Vous pouvez leur demander de vous signaler s'il pense que votre dépression ou votre anxiété s'aggrave, ou s'il s'inquiète des changements dans votre comportement.

Effets sur la grossesse et les nouveau-nés

Si vous prenez CITALOPRAM-ODAN et apprenez que vous êtes enceinte, contactez votre médecin dès que possible. De plus, parlez à votre médecin si vous désirez une grossesse.

Complications possibles à la naissance (sous CITALOPRAM-ODAN ou tout autre antidépresseur récent) :

Les données de pharmacovigilance indiquent que certains bébés nés de mères ayant pris des ISRS (Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine), comme CITALOPRAM-ODAN ou d'autres antidépresseurs récents, durant leur grossesse, ont présenté des complications à la naissance ayant nécessité hospitalisation prolongée, assistance respiratoire et gavage. Les symptômes rapportés comprenaient : difficulté à s'alimenter ou à respirer, convulsions, muscles tendus ou atones, nervosité et

pleurs continuels. Dans la plupart des cas, l'antidépresseur récent avait été pris durant le troisième trimestre de la grossesse. Ces symptômes sont compatibles avec un effet indésirable direct de l'antidépresseur ou encore avec un syndrome lié à un sevrage soudain du médicament. Ces symptômes disparaissent généralement avec le temps. Toutefois, si votre bébé présente l'un de ces symptômes, contactez votre médecin le plus tôt possible.

Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN) et antidépresseurs récents :

Des données préliminaires suggèrent que la prise d'ISRS vers la fin de la grossesse augmente le risque d'une maladie pulmonaire grave, l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN) causant des difficultés respiratoires peu après la naissance. D'après cette étude, les bébés atteints d'HPPN étaient 6 fois plus susceptibles que les bébés sains d'avoir été exposés à un ISRS. Dans la population générale, l'HPPN atteint 1-2 nouveau-nés sur 1000.

Si vous êtes enceinte et prenez un ISRS ou tout autre antidépresseur récent, vous devriez discuter des risques et avantages des diverses options de traitement avec votre médecin. Il est très important de NE PAS interrompre votre traitement sans avoir tout d'abord consulté votre médecin.

Risque de fracture :

Un risque accru de fracture a été observé chez les patients (surtout à partir de 50 ans) prenant ce type de médicament.

AVANT de prendre CITALOPRAM-ODAN, avisez votre médecin ou votre pharmacien de:

- tous vos problèmes médicaux présents ou passés dont : problèmes cardiaques, convulsions, trouble bipolaire, maladie du foie ou du rein, diabète et troubles hémorragiques.
- antécédents personnels ou familiaux d'allongement de l'intervalle QT/QTc.
- antécédents personnels d'évanouissements.
- antécédents familiaux de mort subite cardiaque avant 50 ans.
- déséquilibre électrolytique (p. ex, faible taux sanguin de potassium, de magnésium ou de calcium) ou problème pouvant causer un déséquilibre électrolytique (p. ex. : vomissements, diarrhée, déshydratation).
- trouble alimentaire ou régime alimentaire strict.
- fracture récente, ostéoporose ou facteurs de risque d'ostéoporose.
- grossesse ou allaitement, en cours ou prévus.
- prise actuelle ou durant les 14 derniers jours de tout médicament (prescrit ou en vente libre), surtout : inhibiteurs de la monoamine-oxydase, pimozide, tout autre antidépresseur, triptans (contre la

migraine), lithium, tramadol ou médicaments contenant du tryptophane.

- consommation d'alcool et/ou de drogues.
- prise de produits naturels/plantes médicinales (p. ex. : millepertuis).
- conduite automobile ou tâches dangereuses au travail.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas Citalopram-ODAN si vous prenez ou avez récemment pris l'un des médicaments suivants :

- Inhibiteur de la monoamine-oxydase (p. ex. : phénelzine, tranlycypromine, moclobémide ou sélégiline)
- Pimozide
- Linézolide (antibiotique)
- Bleu de méthylène (par voie intraveineuse)

La liste suivante comprend une partie des médicaments pouvant augmenter le risque d'effets secondaires sous CITALOPRAM-ODAN. Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament avec CITALOPRAM-ODAN.

Certains des médicaments pouvant interagir avec CITALOPRAM-ODAN :

- antiarythmiques (contre les troubles du rythme cardiaque)
- antipsychotiques
- opiacés (contre la douleur)
- médicaments contre les infections
- médicaments contre les nausées et les vomissements
- médicaments contre le cancer
- médicaments contre l'asthme
- diurétiques (pour éliminer l'eau)
- carbamazépine
- autres ISRS (p. ex. : CipraleX® ou escitalopram) et tout autre antidépresseur (p. ex. : imipramine, désipramine)
- lithium
- tryptophane
- cimétidine
- triptans (p. ex. : sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan)
- tramadol
- fluconazole, kétoconazole, itraconazole
- érythromycine
- warfarine
- oméprazole
- plantes médicinales (p. ex. : millepertuis)
- médicaments affectant la coagulation du sang (p. ex. : warfarine, acide acétylsalicylique [AAS ou aspirine] ou anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], comme l'ibuprofène, le naproxène, etc., et les phénothiazines [p. ex. : chlorpromazine]).

Évitez de boire de l'alcool durant votre traitement par CITALOPRAM-ODAN.

Les médicaments de la famille d'CITALOPRAM-ODAN peuvent augmenter le risque de saignements : saignements de nez, ecchymoses (bleus), et même des hémorragies mortelles. Le risque augmente si vous avez déjà souffert d'un trouble de la coagulation ou si vous prenez un médicament qui affecte les plaquettes.

Les ISRS peuvent perturber l'équilibre glycémique (hypoglycémie et hyperglycémie) chez le diabétique.

Avisez votre médecin de toute prise actuelle ou prévue de médicament (prescrit ou en vente libre) ou de produit naturel.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle:

- Il importe de prendre CITALOPRAM-ODAN exactement comme le médecin l'a prescrit.
- Le médecin prescrira généralement 20 mg/jour, à prendre en une seule dose, de préférence toujours à la même heure. Si vous êtes âgé, le médecin pourrait prescrire une dose plus faible. Il faut parfois augmenter la dose. Ne modifiez jamais votre dose d'CITALOPRAM-ODAN (ou celle d'une personne dont vous avez la charge) sans que votre médecin vous l'ait recommandé. Prenez exactement la dose prescrite. Ne dépassez jamais cette dose.
- Avalez le comprimé entier avec de l'eau. Ne les mâchez pas. CITALOPRAM-ODAN peut être pris avec ou sans nourriture.
- Continuez à prendre CITALOPRAM-ODAN même si vous ne notez aucune amélioration de votre état : il peut s'écouler plusieurs semaines avant que le médicament n'agisse. L'amélioration peut être graduelle.
- Continuez de prendre CITALOPRAM-ODAN tant que le médecin le recommande. Ne cessez pas brusquement de prendre le médicament, même si vous vous sentez faire. Votre médecin pourrait vous dire de continuer à prendre CITALOPRAM-ODAN durant plusieurs mois. Continuez de suivre les instructions de votre médecin.

Surdose

- Si vous avez accidentellement pris trop de CITALOPRAM-ODAN, contactez immédiatement votre médecin ou le centre antipoison le plus proche, même si vous ne vous sentez pas malade. Si vous vous rendez chez le médecin ou à l'hôpital, emportez le contenant de CITALOPRAM-ODAN.

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez une dose, prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne doublez pas la dose pour compenser une dose manquée.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

• Citalopram-ODAN peut entraîner des réactions indésirables, notamment : fatigue, bouche sèche, transpiration accrue, tremblements, nausées, diarrhée, somnolence, troubles de l'éjaculation et infections des voies respiratoires supérieures.

• Consultez votre médecin avant de cesser de prendre le citalopram ou d'en diminuer la dose. L'arrêt du citalopram ou la réduction de la dose peuvent s'accompagner de symptômes tels qu'étourdissements, rêves anormaux, sensations de décharge électrique, agitation, anxiété, indifférence émotionnelle, difficultés à se concentrer, maux de tête, migraine, tremblements, nausées, vomissements et sudation. Ces symptômes peuvent aussi survenir si vous sautez une dose de médicament. Les symptômes disparaissent généralement sans traitement. Contactez immédiatement votre médecin en cas de symptômes. Votre médecin pourrait ajuster la dose du citalopram pour réduire les symptômes.

• Les effets indésirables, généralement légers, peuvent disparaître en quelques jours. S'ils sont dérangeants ou persistants, ou si tout autre effet indésirable inhabituel se produit pendant que vous prenez Citalopram-ODAN, veuillez consulter votre médecin.

• Citalopram-ODAN n'affecte généralement pas les activités quotidiennes ordinaires. Toutefois, abstenez-vous de conduire ou d'utiliser des appareils dangereux avant d'être certain que Citalopram-ODAN n'affecte pas vos facultés.

• Les données de pharmacovigilance indiquent que certains bébés nés de mères ayant pris des ISRS (Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine), comme Citalopram-ODAN ou d'autres antidépresseurs récents, durant leur grossesse, ont présenté des complications à la naissance ayant nécessité hospitalisation prolongée, assistance respiratoire et alimentation par sonde. Les symptômes rapportés comprenaient : difficulté à s'alimenter ou à respirer, convulsions, muscles tendus ou atones, nervosité et pleurs continuels. Dans la plupart des cas, l'antidépresseur récent avait été pris durant le troisième trimestre de la grossesse. Ces symptômes sont compatibles avec un effet indésirable direct de l'antidépresseur ou encore avec un syndrome lié à un sevrage soudain du médicament. Les symptômes disparaissent généralement avec le temps. Toutefois, si votre bébé présente l'un de ces symptômes, contactez votre médecin le plus tôt possible.

Si vous êtes enceinte et prenez un ISRS ou tout autre antidépresseur récent, vous devriez discuter des risques et

avantages des diverses options de traitement avec votre médecin. Il est très important de NE PAS interrompre votre traitement sans avoir tout d'abord consulté votre médecin.

Si vous remarquez des symptômes possibles d'un trouble du rythme cardiaque (p. ex. : étourdissements, palpitations, évanouissements ou convulsions), consultez immédiatement un médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Ecchymoses (bleus) ou saignements inhabituels de la peau ou d'autres		√	
	Manie (comportement et pensées hyperactifs)		√	
Rare	Saignements digestifs (vomissements de sang ou sang dans les selles)		√	
	glaucome: augmentation de la pression dans l'œil, douleur oculaire et une vision floue		√	
	Taux de sodium abaissé (fatigue, faiblesse et confusion avec muscles douloureux, raides ou non coordonnés)		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		
	Syndrome sérotoninergique (association de symptômes pouvant comprendre agitation, confusion, tremblement, sursauts musculaires, forte fièvre)			√
Très rare	Problème de foie (nausées, vomissements, perte d'appétit avec démangeaisons, peau et yeux jaunes, urine foncée)			√
Très rare	Convulsions (inconscience et tremblements incontrôlables)		√	
Fréquence inconnue	Anomalie du rythme ou de la fréquence cardiaque, palpitations, évanouissement		√	
Voir Mises en garde et Précautions	Akathisie (agitation et incapacité de rester assis ou debout sans bouger)		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		
	Problèmes émotionnels ou comportementaux nouveaux ou aggravés		√	
Fréquence inconnue	rythme cardiaque anormal, palpitations, syncope		√	
	Signes de réactions cutanées graves, p. ex. : syndrome de Stevens-Johnson (éruption cutanée, rougeurs, « ampoules » [lèvres, bouche, yeux] desquamation, avec fièvre, frissons, céphalées, toux, courbatures.			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de <marque nominative>, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Comme tout médicament, Citalopram-ODAN doit demeurer hors de la portée et de la vue des enfants. Rangez vos comprimés à température ambiante (15 °C-30 °C), dans un endroit sec.

Assurez-vous que le flacon soit hermétiquement fermé.

L'étiquette porte une date de péremption. N'utilisez pas le médicament après cette date.

Si votre médecin vous dit de cesser votre traitement, rapportez les comprimés inutilisés au pharmacien, sauf si le médecin vous dit de les conserver.

RAPPEL : C'est à VOUS que ce médicament a été prescrit. Seul un médecin peut le prescrire, ne l'offrez donc jamais à quelqu'un d'autre, même si ses symptômes semblent être les mêmes que les vôtres.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

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

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

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé en communiquant avec Odan Laboratories Ltd. au: 1-888-666-ODAN.

Distributeur/ Licence :
Odan Laboratories Ltd.
Pointe-Claire, Quebec
Canada H9R 2Y6

Ce dépliant a été préparé par :
Odan Laboratories Ltd.

Dernière révision : 28 mars 2013.