

Monographie du produit

Pr NAT-Citalopram

Citalopram comprimés, USP

10mg, 20 mg et 40 mg citalopram (comme citalopram bromhydrate)

Antidépresseur

**Natco Pharma (Canada) Inc. ,
2550 Argentia Road, Suite 116
Mississauga, ON, L5N 5R1**

Date de préparation : 25 Mars 2014

Contrôle#: 173804

Table des matières

| | |
|------------------------------------------------------------------|-----------|
| PARTIE I : SANTÉ DES PROFESSIONNELS DE L'INFORMATION..... | 3 |
| RÉSUMÉ INFORMATIONS PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQU | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 3 |
| AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| LES EFFETS INDÉSIRABLES | 11 |
| INTERACTIONS DE DROGUE | 19 |
| POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION | 26 |
| SURDOSAGE..... | 28 |
| ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 29 |
| STOCKAGE ET DE LA STABILITÉ | 30 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 30 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 32 |
| INFORMATION SUR LES PRODUITS PHARMACEUTIQUES..... | 32 |
| ESSAIS CLINIQUES | 33 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 35 |
| TOXICOLOGIE | 38 |
| RÉFÉRENCES..... | 42 |
| | |
| PARTIE III : INFORMATION DU CONSOMMATEUR | 46 |

Pr NAT-Citalopram
Citalopram comprimés, USP
10mg, 20 et 40 mg citalopram (comme citalopram bromhydrate)

PARTIE I : SANTÉ INFORMATIONS PROFESSIONNELLES

RÉSUMÉ INFORMATIONS PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique / Force | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Voie orale | Tablette / 10 mg, 20 Mg, 40 mg, comme citalopram | Amidon de maïs, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, glycérol, crospovidone, stéarate de magnésium, de l'hypromellose, du macrogol 4000, dioxyde de titane |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

NAT-Citalopram (Citalopram bromhydrate) est indiqué pour

- Le soulagement des symptômes de maladie dépressive.

Le taux de rechute a été significativement plus faible dans citalopram chez les patients traités que chez les patients traités par placebo dans deux études contrôlées contre placebo, qui ont été menées sur une période de 24 semaines chez les patients ayant répondu à 6 ou 8 semaines de traitement aigu avec citalopram (voir, **essais cliniques**). Néanmoins, le médecin qui choisit d'utiliser citalopram pendant des périodes prolongées devraient périodiquement réévaluer l'utilité à long terme du médicament pour le patient individuel.

La gériatrie (≥65 ans) :

Les patients âgés devraient être administrés plus faibles doses et une plus faible dose maximale (voir **Posologie et mode d'administration, la gériatrie** et les avertissements **et précautions, Populations particulières, la gériatrie**).

Pédiatrie (< 18 ans):

Citalopram n'est indiqué pour une utilisation chez les patients de moins de 18 ans (voir la section Avertissements et précautions, Général, potentiel Association avec changements comportementaux et affectifs, y compris Automutilation).

CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui sont hypersensibles à citalopram bromhydrate ou à un ingrédient dans la formulation ou le composant du conteneur. Pour la liste complète, voir les **formes posologiques, Composition et section de l'emballage** de la monographie du produit.

INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE :

Cas de réactions graves ont été signalés chez des patients recevant des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (SSRIS) en combinaison avec un IMAO) ou le traitement par IMAO réversible (RIMA), moclobemide, et chez les patients qui ont récemment cessé un SSRI et ont été démarrés sur un traitement par IMAO (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Avec la co-administration d'un SSRI avec IMAO, il y a eu des rapports de graves, parfois mortelles réactions y compris une hyperthermie, rigidité, myoclonie, autonome avec l'instabilité fluctuations possibles des signes vitaux, mentale et changements d'état, y compris l'extrême agitation progresse pour le délire et coma. Certains cas présentés avec des caractéristiques ressemblant à syndrome sérotoninergique.

Par conséquent, le citalopram ne devrait être utilisé en combinaison avec un IMAO ou dans les 14 jours suivant l'interruption du traitement avec un IMAO, (y compris linezolid, un antibiotique qui est réversible non sélective de la MAO inhibiteur et bleu de méthylène, un IMAO). De même, au moins 14 jours doit s'écouler après abandon citalopram traitement avant de commencer un traitement par IMAO.

PIMOZIDE

Citalopram ne devrait être utilisé en combinaison avec les médicaments antipsychotiques pimozide, que les résultats d'une étude contrôlée indiquent que l'utilisation concomitante est associée à un risque accru d'allongement du QTc par rapport à pimozide seul. Cette apparente interactions pharmacodynamiques s'est produite en l'absence d'une interaction pharmacocinétique cliniquement significative; le mécanisme est inconnu (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT

Citalopram est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents connus intervalle QT prolongation ou souffrant de cardiopathies congénitales syndrome du QT long. (Voir la section Avertissements et précautions, des appareils de cardia-formation/QT prolongation; des réactions indésirables, post-marché des réactions indésirables; les interactions médicamenteuses; posologie **ET ADMINISTRATION, SURDOSAGE**).

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

GÉNÉRAL

ASSOCIATION POTENTIELS DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET AFFECTIFS, Y COMPRIS DES LÉSIONS AUTO-:

Pédiatrie : recevant un placebo Essai clinique données

- Les récentes analyses d'étude clinique contrôlée versus placebo bases de données de sécurité d'SSRIs et d'autres antidépresseurs récents suggèrent que l'utilisation de ces médicaments chez les patients âgés de moins de 18 ans peut être associée aux changements comportementaux et affectifs, y compris un risque accru d'idées suicidaires et le comportement plus que dans le groupe placebo. Les petits dénominateurs dans l'essai clinique de base de données, ainsi que la variabilité des taux placebo empêchent conclusions fiables sur la sécurité relative des profils parmi ces médicaments.

Adultes et enfants : données supplémentaires

- Il y a eu des essais cliniques et des rapports post-commercialisation avec SSRI et d'autres antidépresseurs récents, chez des enfants et adultes, d'une forte agitation-type les effets indésirables associés à l'automutilation et nuire à d'autres. Le brassage de type événements incluent : acathésie, l'agitation et les désinhibition émotionnelle, responsabilité, l'hostilité, l'agression et dépersonnalisation. Dans certains cas, les événements ont eu lieu dans plusieurs semaines suivant le début du traitement.
- Rigoureuse surveillance clinique des idées suicidaires ou d'autres indicateurs de risque de comportement suicidaire est conseillée chez les patients de tous âges. Cela comprend la surveillance de l'agitation de type affectif et les changements de comportement.

La FDA une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo, des médicaments antidépresseurs chez des patients adultes âgés de 18 à 24 ans présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportements suicidaires avec des antidépresseurs comparativement au placebo.

Symptômes de sevrage

Les patients actuellement citalopram ne doit être interrompue brutalement, en raison du risque de symptômes de sevrage. Au moment de la décision médicale est faite pour interrompre un SSRI ou d'autres plus récents médicaments antidépresseurs, une réduction progressive de la dose plutôt qu'un arrêt brutal est recommandé.

L'ARRÊT DU TRAITEMENT AVEC CITALOPRAM :

Symptômes lorsque le traitement est interrompu sont communs, en particulier si l'interruption est brutale (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS APRÈS L'ARRÊT DU TRAITEMENT (OU RÉDUCTION DE LA DOSE)**).

Lorsque interruption du traitement, les patients doivent être surveillés pour des symptômes qui peuvent être associés à l'abandon. Le risque de symptômes de sevrage peut dépendre de plusieurs facteurs, notamment de la durée et de la dose du traitement et le taux de réduction de la dose.

Des étourdissements, des troubles sensoriels, des troubles (y compris paresthésies), troubles du sommeil (y compris l'insomnie et intense rêves), l'agitation et de l'anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, maux de tête sont les réactions les plus fréquemment signalées.

En général, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée; toutefois, dans certains patients qu'ils peuvent être sévères dans l'intensité. Ils se produisent habituellement dans les premiers jours d'interruption du traitement, mais il y a eu de très rares rapports de tels symptômes chez les patients qui ont par inadvertance oublié une dose.

En général, ces symptômes sont autolimitation et résout généralement dans les 2 semaines, même si dans certains individus elles peuvent être prolongées (2-3 mois ou plus).

Il est donc conseillé de citalopram devrait progressivement être conique sur une période de plusieurs semaines ou plusieurs mois lors de l'arrêt traitement, conformément aux besoins du patient (voir **posologie ET ADMINISTRATION, l'arrêt du traitement Citalopram**).

Si intolérable les symptômes surviennent à la suite d'une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, de la dose le titrage doit être géré sur la base de la réponse clinique du patient (voir **effets indésirables, effets indésirables observés après l'arrêt du traitement (ou réduction de la dose)** et **Posologie et mode d'administration, l'arrêt du traitement Citalopram**).

Citalopram traitement pendant la grossesse - Effets sur les nouveau-nés

Des études sur la reproduction animale, le citalopram a été illustré d'avoir des effets néfastes sur

Embryon/fœtus et le développement postnatal, y compris effets tératogènes, lorsqu'il est administré à des doses supérieures à doses thérapeutiques humaines (voir toxicologie, la toxicité pour la reproduction). Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte; donc, le citalopram ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour le patient justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Post-marketing les rapports indiquent que certains les nouveau-nés exposés à SSRIs et d'autres antidépresseurs tardivement au cours du troisième trimestre ont développé les complications nécessitant une hospitalisation prolongée, assistance respiratoire, et le tube d'alimentation. Ces complications peuvent survenir immédiatement après la livraison. Lorsque l'on traite une femme enceinte avec citalopram durant le troisième trimestre de la grossesse, le médecin doit examiner soigneusement les risques et les avantages éventuels de traitement (voir la section **AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, Populations Particulières, femmes enceintes et allaitantes** ; et **posologie ET MODE D'ADMINISTRATION**).

INTERFÉRENCE AVEC COGNITIF ET PERFORMANCES DU MOTEUR

Dans les études chez des volontaires sains, le Citalopram à des doses de 40 mg/jour n'a pas altéré fonction cognitive ou performances psychomotrices. Toutefois, certains médicaments psychotropes peuvent altérer le jugement, la pensée ou compétences du moteur. Par conséquent, les patients doivent être mis en garde contre la conduite automobile ou l'utilisation de machines dangereuses jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que Citalopram n'affecte pas leur nuire.

Fracture osseuse risque :

Des études épidémiologiques montrent une augmentation du risque de fractures osseuses après exposition à certains antidépresseurs, y compris SSRIs/SNRIs. Les risques semblent être plus importants dans les premières phases du traitement, mais d'importants risques accrus ont été également observés lors des étapes ultérieures de traitement. La possibilité de la rupture doit être considérée dans le soin des patients traités avec Citalopram. Les patients âgés et les patients avec d'importants facteurs de risque de fractures osseuses devraient être avisés de possibles effets indésirables qui augmentent le risque de chutes, tels que des vertiges et une hypotension orthostatique, surtout dans les premiers stades du traitement mais aussi bientôt après le retrait. Données préliminaires provenant d'études observationnelles montrent association des SSRIs/SNRIs et une faible densité minérale osseuse chez les hommes âgés et les femmes.

Jusqu'à ce que de nouvelles informations deviennent disponibles, un possible effet de densité minérale osseuse avec traitement à long terme avec SSRI/SNRI, y compris Citalopram, ne peut être exclu, et peut être un problème potentiel pour les patients qui souffrent d'ostéoporose ou principaux facteurs de risque de fractures osseuses.

Les PRÉCAUTIONS suivantes sont répertoriées par ordre alphabétique.

CARCINOGENÈSE ET MUTAGENÈSE

Des données animales, voir Partie II : section toxicologie.

MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE MALADIE CARDIAQUE

Citalopram n'a pas été systématiquement évalué chez les patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou instable maladie cardiaque. Les patients avec ces diagnostics étaient généralement exclus des études cliniques au cours de la drogue l'évaluation précommercialisation.

Dans les essais cliniques, le Citalopram provoqué de petites mais statistiquement significatif diminue de fréquence cardiaque (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES, ECG**). En conséquence, la prudence doit être observée lorsque citalopram est instauré chez les patients ayant des troubles préexistants lente fréquence cardiaque.

ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT ET TORSADES DE POINTE

Citalopram peut causer une dose-dépendante augmentation de l'intervalle QT (voir COATRAINDICATIONS; des réactions indésirables, réactions indésirables; les interactions MÉDICAMENTEUSES; POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, UN SURDOSAGE).

Événements de torsade de pointes, fibrillation ventriculaire, un arrêt cardiaque, et les cas de mort subite ont été rapportés pendant le post commercialisation de Citalopram. Torsade de pointes est un polymorphe une tachyarythmie ventriculaire. Généralement, le risque de torsade de pointes augmente avec l'amplitude de l'intervalle QT/QTc long produites par la drogue. Torsade de pointes peuvent être asymptomatiques ou expérimentés par le patient comme des étourdissements, des palpitations, une syncope, ou saisies. Si elle est soutenue, torsade de pointes peuvent progresser de fibrillation ventriculaire et mort subite d'origine cardiaque.

Une étude randomisée, en double aveugle, versus placebo, positive et contrôlée, traverser étude a été réalisée chez des sujets sains(N= 119) pour examiner les effets du citalopram 20 mg/jour et 60 mg/jour à intervalles ECG (individuellement corrigé QTcNi intervalle) lorsqu'il est administré en fonction de l'escalade plusieurs doses (9 jours à 20 mg/jour, 4 jours à 40 mg/jour, 9 jours à 60 mg/jour). La moyenne maximale (limite supérieure du 95% un intervalle de confiance bilatéral) différences de placebo étaient 8,5 (10,8) et 18,5 (21,0) msec de 20 mg et 60 mg citalopram, respectivement. Les effets de la 40 mg/jour dose n'étaient pas étudiées, mais sont prédit à environ 13ms (estimation de valeur QTcNI).

- Citalopram ne doit être dosée au-dessus de 40 mg/jour.
- Chez les patients qui sont CYP2C19 métaboliseurs lents âgés ou les patients prenant simultanément
- La cimétidine ou un autre du CYP2C19 inhibiteur, Citalopram ne doit être dosée à 20 mg/jour.
- L'hypokaliémie, hypomagnésémie doit être corrigée avant l'initiation du traitement et contrôlé périodiquement.
- Monitoring de l'ECG est recommandé chez les patients ayant des facteurs de risque de torsades de pointes, comme l'insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde récent, bradyarrhythmias, ou les patients des traitements concomitants que prolonger l'intervalle QT ou chez les patients ayant modifié le métabolisme. ex. insuffisance hépatique.

SYSTÈME ENDOCRINIEN ET MÉTABOLISME

LES PATIENTS DIABÉTIQUES

Citalopram n'a pas été systématiquement évalué chez les patients diabétiques car le diabète constitue un critère d'exclusion. Bien que 13 patients aient reçu l'insuline pendant les études, ce nombre est trop petit pour que l'on puisse déterminer si Citalopram affecte la réponse à l'insuline. Événements rares d'hypoglycémie ont été rapportés. Avec un traitement sérotonine chez les patients souffrant de diabète peut modifier contrôle glycémique (l'hypoglycémie et l'hyperglycémie). Citalopram doit être utilisé avec prudence chez les patients diabétiques sur l'insuline ou d'autres antidiabétiques oraux.

HÉMATOLOGIE

SAIGNEMENTS ANORMAUX

SSRIS et SNRIs y compris Citalopram, peut augmenter le risque de saignements par anormale causant agrégation plaquettaire. Utilisation concomitante de l'acide acétylsalicylique (AAS), des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la warfarine, et autres anticoagulants peut ajouter à ce risque. Rapports de cas et d'études épidémiologiques (cas-témoins et de cohorte design) ont démontré une association entre l'utilisation de médicaments qui interfèrent avec de reuptake de sérotonine et la survenue de saignements gastro-intestinaux. Purge les événements liés aux SSRIs et SNRIs utiliser ont varié, allant des ecchymoses, hématomes, épistaxis, pétéchies et à la vie des hémorragies menaçant.

Les patients doivent être mis en garde sur le risque de saignement associé à l'utilisation concomitante de Citalopram et les NSAIDs, ASA, ou avec d'autres médicaments agissant sur la coagulation (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES) .La prudence est recommandée chez les patients ayant des antécédents de trouble de la coagulation ou prédisposant conditions (par ex. une thrombopénie).

INSUFFISANCE HÉPATIQUE/BILIAIRE/PANCRÉATIQUE

INSUFFISANCE HÉPATIQUE SÉVÈRE

Chez les sujets avec une insuffisance hépatique, le Citalopram jeu a sensiblement diminué et les concentrations plasmatiques, ainsi que demi-vie d'élimination ont sensiblement augmenté (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE clinique, pharmacocinétique, Populations spéciales, insuffisance hépatique**). Par conséquent, l'utilisation du Citalopram chez les patients ayant une insuffisance hépatique devrait être abordée avec prudence et à une plus faible dose maximale est

recommandée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement de la dose, une insuffisance hépatique**).

NEUROLOGIQUE

LES SAISIES

Citalopram n'a pas été systématiquement évalué chez les patients avec une convulsion. Ces patients étaient exclus des études cliniques au cours de la précommercialisation de tests Citalopram. Dans les essais cliniques, les saisies produite dans 0,25 % des patients traités avec Citalopram et dans 0,23 % des patients traités avec le placebo. Comme les autres antidépresseurs, le Citalopram doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de troubles épileptiques. Le médicament doit être interrompu en tout patient qui développe les saisies.

SYNDROME SÉROTONINERGIQUE/SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES (SMN) –COMME ÉVÉNEMENTS

En de rares occasions syndrome sérotoninergique ou syndrome malin des neuroleptiques-comme les événements ont eu lieu en association avec un traitement par SSRIs, y compris citalopram, particulièrement lorsqu'il est administré en association avec d'autres sérotoninergiques et/ou neuroleptiques. Comme ces syndromes peuvent entraîner des susceptibles de mettre en danger la vie, le traitement par Citalopram doit être interrompu si de tels événements (caractérisé par les regroupements de symptômes tels que hyperthermie, rigidité, myoclonie, des troubles du système nerveux autonome l'instabilité possible de fluctuations rapides des signes vitaux, état mental changements, y compris la confusion, de l'irritabilité, agitation extrême progresse d délire et coma) surviennent et de soutien traitement symptomatique doit être lancé. Citalopram ne devrait être utilisé en combinaison avec inhibiteurs de la MAO ou la sérotonine-précurseurs (tels que L-tryptophane, oxitriptan) et doit être utilisé avec prudence en combinaison avec d'autres médicaments sérotoninergiques (les triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, le tramadol, millepertuis) en raison du risque de sérotoninergiques syndrome (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **Les INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments Sérotoninergiques, Les Triptans**).

OPHTALMOLOGIC

LE GLAUCOME

Comme avec les autres SSRIs/SNRIs, le Citalopram peut causer mydriase et doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant soulevé pression intraoculaire ou ceux avec glaucome à angle étroit.

PSYCHIATRIQUES

LE SUICIDE

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, l'automutilation et le suicide (lié au suicide événements). Ce risque persiste jusqu'à rémission significative. Comme amélioration peut ne pas se produire au cours des premières semaines de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à obtention de cette amélioration. C'est le général l'expérience clinique que le risque de suicide peut augmenter dans les premières phases de la reprise. Par conséquent, les risques élevés les patients doivent être étroitement surveillés pendant le

traitement avec Citalopram et il faudrait tenir compte de l'éventuelle nécessité d'hospitalisation. Afin de minimiser la possibilité que le surdosage, prescription pour Citalopram devrait être écrite pour la plus petite quantité de médicament compatible avec une bonne gestion du patient.

D'autres troubles psychiatriques pour lesquels citalopram est prescrit peuvent également être associés à un risque accru de suicide-événements connexes. En outre, ces conditions peuvent être co-morbides de troubles dépressifs majeurs. Les mêmes précautions observées lors du traitement de patients présentant un épisode dépressif majeur devrait donc être observés lors du traitement de patients avec d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents de suicide-événements connexes, ou ceux présentant un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement, sont plus à risque d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide et devrait recevoir une surveillance étroite pendant le traitement. En outre, il y a une possibilité d'un risque accru de comportement suicidaire chez les jeunes adultes.

Les patients (et les personnes qui s'occupent des patients) devrait être averti de la nécessité de surveiller l'apparition de ces événements et de demander immédiatement un avis médical si ces symptômes présents. (Voir **LA SECTION AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS : Potentiel Association avec changements comportementaux et affectifs , y compris Self-Harm**).

L'ACTIVATION DE MANIE/HYPOMANIE

Dans des essais contrôlés contre placebo avec Citalopram, dont certaines ont inclus des patients ayant des troubles bipolaires, de manie/hypomanie a été rapportée chez 0,1 % des 1027 patients traités avec Citalopram versus aucun des 426 patients traités par le placebo. L'activation de manie/hypomanie a également été signalée dans une petite proportion de patients avec des troubles affectifs traités avec d'autres antidépresseurs commercialisés. Si un patient entre dans une phase maniaque, le Citalopram devrait être abandonnée.

Comme avec tous les médicaments efficaces dans le traitement de la dépression, le Citalopram doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'épisodes maniaques. Un épisode dépressif majeur peut être la présentation initiale de trouble bipolaire. Les patients souffrant de trouble bipolaire peuvent présenter un risque accru de rencontre manique épisodes lorsqu'ils sont traités par antidépresseurs seuls. Par conséquent, la décision d'initier un traitement symptomatique de la dépression ne devrait être faite après que les patients ont été adéquatement évalué pour déterminer si elles sont à risque de trouble bipolaire.

LES ÉLECTROCHOCS (ECT)

La sécurité et l'efficacité de l'utilisation simultanée du Citalopram et ECT n'ont pas été étudiées et par conséquent, la prudence est souhaitable.

INSUFFISANCE RÉNALE HYPONATRÉMIE

Hyponatrémie et SIADH (syndrome d'inappropriée hormone antidiurétique sécrétion) ont été rapportés comme un rare événement défavorable à l'utilisation du Citalopram, comme avec les autres SSRIS. La majorité de ces événements ont été chez les personnes âgées, certains chez des patients prenant les diurétiques ou qui ont autrement volume-appauvri. Personnes âgées patients de sexe féminin en particulier semblent être un groupe à risque.

INSUFFISANCE RÉNALE

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Depuis, aucune information n'est disponible sur la pharmacocinétique ou effets pharmacodynamiques de Citalopram, chez des patientes présentant une fonction rénale diminuée (clairance de la créatinine < 30 ml/min), Citalopram doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

POPULATIONS SPÉCIALES

Fertilité masculine :

Les données animales ont montré que citalopram peut-être affecter la qualité du sperme (voir toxicologie, fertilité). Les rapports de cas humains avec certains ISRS ont montré qu'un effet sur la qualité du sperme est réversible. Impact sur la fertilité humaine n'a pas pu être observé.

Femmes enceintes:

La sécurité du Citalopram pendant la grossesse n'a pas été établie. Par conséquent, le Citalopram ne doit être utilisé pendant la grossesse, à moins que, de l'avis du médecin, les avantages escomptés pour le patient dépassent nettement les risques éventuels pour le fœtus.

Complications à la suite fin du troisième trimestre l'exposition aux SSRIs : Post-marketing les rapports indiquent que certains les nouveau-nés exposés à SSRIs comme Citalopram et autres antidépresseurs tard au cours du troisième trimestre ont développé les complications nécessitant une hospitalisation prolongée, assistance respiratoire, et le tube d'alimentation. Ces complications peuvent survenir immédiatement après la livraison.

Signalé constatations cliniques ont inclus détresse respiratoire, cyanose, apnée, les saisies, la température l'instabilité, difficulté d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, une hyperréflexie, tremblements, commotionné, irritabilité, constante et pleurer. Ces fonctionnalités sont compatibles avec l'une ou l'autre un effet toxique direct des SSRIs et d'autres plus récents anti-dépresseurs, ou, éventuellement, un abandon des drogues syndrome. Il convient de noter que, dans certains cas, le tableau clinique est compatible avec syndrome sérotoninergique (voir **LA SECTION AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, Neurlogie, Syndrome sérotoninergique**). Lors du traitement d'une femme enceinte avec Citalopram au cours du troisième trimestre de la grossesse, le médecin doit examiner soigneusement les risques potentiels et les avantages du traitement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement de la dose, le traitement des femmes enceintes au cours du troisième trimestre**).

Risque d'PPHN et l'exposition aux SSRIs (y compris Citalopram):

Des études épidémiologiques sur l'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN) ont montré que l'utilisation des SSRIs (y compris citalopram) au cours de la grossesse, notamment utilisé à la fin de la grossesse, a été associée à un risque accru de PPHN. HTAPPN survient dans les 1 à 2 par 1 000 naissances vivantes dans la population générale et est associé à une morbidité néonatale et La mortalité. Dans une rétrospective étude cas-témoin de 377 femmes dont les enfants sont nés avec HTAPPN et 836 femmes dont les enfants sont nés en bonne santé, le risque pour les pays en développement HTAPPN était d'environ six fois plus élevé pour les nourrissons exposés à SSRIs après la 20e semaine de gestation par rapport à des nourrissons qui n'avaient pas été exposés aux antidépresseurs pendant la grossesse (Rapport 6,1 ,

95% IC 2.2 -16.8). Une étude à partir des données de la Médicale suédois registre des naissances pour 831 324 enfants nés en 1997-2005 ont révélé un risque accru d'HTAPPN d'environ 2-ppli associé avec patient-maternelle utilisation des SSRI dans le premier trimestre de la grossesse (risque Ratio 2,4 , IC à 95% 1,2 - 4,3), et un risque accru d'HTAPPN d'environ 4-ppli associé à une combinaison de patient-maternelle utilisation des SSRI dans le premier trimestre de la grossesse et des consultations prénatales SSRI prescription en fin de grossesse (risque Ratio 3,6 , IC à 95% 1,2 (- 8,3 pour cent).

Les femmes allaitantes;

La sécurité du Citalopram pendant l'allaitement n'a pas été établi. Citalopram est excrété dans le lait maternel humain. Citalopram ne doit être administré aux femmes qui allaitent sauf si, de l'avis du médecin traitant, les bénéfices attendus pour le patient nettement emportent sur les risques potentiels pour l'enfant; dans ce cas, l'enfant devra être étroitement surveillée.

Pédiatrie (< 18 ans) : Citalopram n'est indiqué pour une utilisation chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir la SECTION AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, potentiel Association avec changements comportementaux et affectifs, y compris l'automutilation).

La gériatrie (≥65 ans) : Les patients âgés devraient être administrés doses plus faibles et une plus faible dose maximale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement de la dose , la gériatrie**) Dans les essais cliniques, 800 patients âgés (≥65 ans) ont été traités avec Citalopram. De ces 298 patients étaient ≥75 ans. Dans une étude pharmacocinétique (N=11, âge 73 à 90 ans), la clairance a sensiblement diminué et la demi-vie prolongée. Dans une étude pharmacocinétique en dose multiple, l'aire sous la courbe (AUC) et la demi-vie du S-citalopram ont augmenté d'environ 50% à l'état d'équilibre chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes. (Voir **ACTION ET pharmacologie clinique, pharmacocinétique, Populations spéciales et conditions, la gériatrie**). Dans une 6-semaine étude contrôlée versus placebo, environ un nombre égal de patients ont reçu Citalopram à 20 ou 30 mg par jour, comme la dose finale. Dans environ 5% des patients, la dose finale était de 10 mg par jour (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

LES EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables Aperçu

Au cours de la précommercialisation développement clinique, 3652 patients ont reçu Citalopram pour le traitement de la dépression. Parmi ces patients, 66% étaient des femmes et 34% étaient des hommes. L'âge moyen des patients était de 50 ans, avec 70% <60 ans (30% <40 ans, 40% 40 à 59 ans) et 30% étant ≥60 ans. Les effets indésirables observés avec Citalopram sont en général modérées et transitoires. Ils ont généralement atténué pendant la première ou les deux premières semaines de traitement.

Essai clinique des réactions indésirables

Parce que les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques la réaction indésirable taux Observé dans les essais cliniques peut ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux dans les essais cliniques d'un autre médicament. Effets indésirables des médicaments informations issues des essais cliniques est utile pour identifier les drogues les effets indésirables liés et pour rapprocher des taux.

Conclusions défavorables observés à court terme, les essais contrôlés versus placebo

Les effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement

Dans le court terme (4 à 6 semaines) contrôlés versus placebo, essais cliniques de Phase III, 15,9 % (163/1027) des patients Citalopram a interrompu le traitement en raison d'un événement indésirable. Le taux d'arrêt chez les patients traités par placebo était de 7,7 % (33/426).

Les événements associés à l'arrêt du traitement par Citalopram à 1% ou plus de patients à un taux d'au moins deux fois supérieure à celle du placebo, étaient les suivants : nausées (4,1 % vs 0,0 %), l'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 % contre 0,0 %), asthénie (1,1 % vs 0,5 %), et la sécheresse de la bouche (1,1 % vs 0,2 %).

Incidence des événements indésirables dans les études versus placebo

Le tableau 1 énumère l'incidence du traitement les effets indésirables survenus en 1027 déprimé les patients qui ont reçu Citalopram à des doses allant de 10 à 80 mg/jour dans le groupe placebo de jusqu'à 6 semaines dans la durée. Événements inclus sont ceux qui se produisent à 2% ou plus des patients traités par Citalopram, et dont l'incidence chez les patients traités par Citalopram était supérieure à l'incidence chez les patients traités par placebo. Les effets indésirables rapportés ont été classés à l'aide de la norme Organisation Mondiale de la santé (OMS) - dictionnaire terminologique.

Le prescripteur doit être conscient du fait que ces chiffres ne peuvent pas être utilisées pour prédire l'incidence des événements indésirables au cours de pratique médicale habituelle où caractéristiques du patient et les autres facteurs diffèrent de celles qui ont prévalu dans les essais cliniques. De même, la cité fréquences ne peuvent pas être comparées avec les chiffres obtenus auprès d'autres investigations cliniques impliquant différents traitements, utilise, et les enquêteurs. Les chiffres qu'il a cités, cependant, ne fournir au médecin prescripteur avec certains base pour estimer la contribution relative de la consommation de drogue et non-facteurs liés au médicament de l'événement défavorable taux d'incidence dans la population étudiée.

Tableau 1 : Traitement de prélevée événements indésirables * incidence en essais cliniques contrôlés versus placebo,

| Système Organe / événement indésirable | Pourcentage de patients Reporting | |
|-----------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| | Citalopram (N= 1027) | Placebo (N= 426) |
| Ensemble | | |
| Fatigue | 5,2 | 3,1 |
| fièvre ¹ | 2,4 | 0,2 |
| système nerveux autonome | | |
| bouche sèche ¹ | 19,4 | 12,2 |
| transpiration accrue | 10,5 | 8,0 |
| système nerveux central et périphérique | | |
| Tremor | 8,4 | 6,3 |

| | | |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------|
| Système gastro-intestinal | 20,6 | 13.4 |
| Nausées ¹ | 8.1 | 5.4 |
| La diarrhée | 4.3 | 3.5 |
| Dyspepsie | 3.9 | 2.6 |
| Vomissements | 3.1 | 2.1 |
| Douleurs abdominales | | |
| Système Organe / événement indésirable | Pourcentage de patients Reporting | |
| | Citalopram (N= 1027) | Placebo (N= 426) |
| PSYCHIATRIQUES | 17.3 | 9.9 |
| Somnolence ¹ | 4.2 | 1.6 |
| L'anorexie ¹ | 3.6 | 3.5 |
| Nervosité | 3.3 | 2.1 |
| L'anxiété | 2.4 | 0,7 |
| L'agitation ¹ | 2.2 | 0,2 |
| La libido diminué ¹ | 2.1 | 0 |
| Bâillements ¹ | | |
| La reproduction, femelle ² | | |
| Dysménorrhée (<50 ans) | 2.7 | 1.6 |
| La reproduction, mâle ³ | 6.2 | 1.1 |
| L'éjaculation désordre ¹ | 3.2 | 0,6 |
| L'impuissance ³ | | |
| Système respiratoire | | |
| Tractus respiratoire supérieur | | 4.7 |
| L'infection | 5.1 | 3.3 |
| Rhinite | 4.9 | 2.8 |
| Pharyngite | 3.4 | 0,2 |
| Sinusite ¹ | 2.4 | |
| Système urinaire | | |
| Trouble mictionnel | 2.3 | 2.1 |

* Événements inclus sont ceux qui se produisent à 2% ou plus des patients traités par Citalopram bromhydrate, et pour lequel l'incidence chez les patients traités par Citalopram bromhydrate était supérieure à l'incidence chez les patients traités par placebo.

¹ Statistiquement significativement une plus forte incidence dans le citalopram groupe (p <0.05).

² Dénominateur utilisé était pour les femmes seulement (n=623 pour Citalopram bromhydrate; n=245 pour le placebo).

³ Dénominateur utilisé était pour les hommes uniquement (n=404 pour Citalopram bromhydrate; n=181 pour le placebo)

Les événements suivants ont une incidence plus élevée dans le groupe placebo contre le citalopram groupe : asthénie, douleurs dans le dos, maux de tête, vertiges, constipation, palpitations, insomnie, vision anormale.

Effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables survenus dans Citalopram chez les patients traités au cours du court terme, contrôlés versus placebo avec une incidence supérieure ou égale à 10% ont été : nausées, bouche sèche, une somnolence et une augmentation de la transpiration (tableau 1).

Dose-dépendance des événements indésirables

Le lien potentiel entre la dose de Citalopram et l'incidence d'un événement indésirable A été examinée dans une dose fixe à court terme, contrôlée versus placebo, les patients ont reçu Citalopram à des doses de 10, 20, 40 ou 60 mg par jour. L'incidence de la diarrhée, bouche sèche, fatigue, insomnie, augmentation de la transpiration, des nausées et une somnolence était liée à la dose,.

Mâle et femelle dysfonctionnements sexuels avec SSRIS

Tout dysfonctionnement sexuel fait souvent partie de la dépression et d'autres troubles psychiatriques, il y a de plus en plus de preuves que le traitement par SSRIs peut inciter côté sexuel effets. C'est un domaine difficile à étudier, parce que les patients ne peuvent pas spontanément rapport les symptômes de cette nature, et que, par conséquent, c'est la pensée que côté sexuel effets avec SSRIs peut être sous-estimée.

Lors des essais cliniques contrôlés versus placebo, à court terme les études cliniques, l'incidence rapportée de baisse de la libido, troubles éjaculation (principalement l'éjaculation et retard éjaculation échec), et de l'impuissance dans mâle déprimé les patients recevant Citalopram (N= 404) était de 3,7 %, 6,2 %, et 3,2 %, respectivement. Dans femelle appuyée les patients recevant Citalopram (N= 623), le nombre des cas signalés de baisse de la libido et anorgasmie était de 1,3 % et 1,1 %, respectivement. Le nombre des cas signalés de chacun de ces événements indésirables était $\leq 1\%$ entre mâle et femelle appuyée les patients recevant le placebo.

Changements de poids

Les patients traités par Citalopram dans les essais contrôlés ont connu une perte de poids d'environ 0,5 kg par rapport à aucun changement pour les patientes sous placebo.

ECG

Analyses rétrospectives des électrocardiogrammes de Citalopram-traités (N=779 <60 ans et N=313 ≥ 60 ans) et placebo (N=74 <60 ans et N=43 ≥ 60 ans) les patients ont indiqué que Citalopram diminue fréquence cardiaque. Chez les patients <60 ans, la diminution moyenne était d'environ 5 bpm, tandis que chez les patients ≥ 60 ans, moyenne diminue variait entre 5 à 10 pulsations par minute. Après la baisse initiale, la mesure de la fréquence cardiaque est resté diminué mais stable pendant de longues périodes de temps (jusqu'à un an de plus de 100 jeunes et plus de 50 patients âgés). L'effet a été réversible dans environ une semaine après l'arrêt du traitement.

Dans la 6-semaine, dose fixe, étude dose-réponse, la moyenne diminue de la fréquence cardiaque varie entre 2-6 bpm dans le 20-60 mg/jour plage de dose, mais l'effet ne semble pas être liée à la dose, et était indépendant de l'égalité entre les sexes. Chez les patients traités par placebo cœur les taux sont restés inchangés. Les différences de fréquences cardiaques entre Citalopram- et des

patients traités par placebo étaient statistiquement significatives. PARAMETRES ECG, y compris l'intervalle QT, sont restés inchangés.

Les réactions indésirables après l'arrêt du traitement (ou réduction de la dose)

Il y a eu des rapports d'effets indésirables sur la suppression du Citalopram (particulièrement lorsque brutales), y compris, mais sans s'y limiter, les éléments suivants : étourdissements, rêves anormaux, des troubles sensoriels, des troubles (y compris paresthésies et choc électrique sensations), l'agitation et de l'anxiété, l'indifférence affective, affaiblit la concentration, maux de tête, migraine, tremblements, nausées et/ou vomissements, troubles du sommeil (y compris l'insomnie et intense rêves), de la confusion, de la diarrhée, palpitations, irritabilité, troubles visuels et transpiration, ou d'autres symptômes qui peuvent être d'importance clinique (voir la section **AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS : SYMPTÔMES DE SEVRAGE ET POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement de la dose , l'arrêt du traitement Citalopram**).

Les patients doivent être surveillés pour ces symptômes ou tout autre symptôme inhabituel. Une réduction progressive de la posologie au cours d'une période d'au moins une à deux semaines, plutôt que d'arrêt brutal est recommandé pour réduire le risque de réactions de sevrage. Généralement, ces événements sont d'intensité légère à modérée et sont autolimitation, cependant, chez certains patients qu'ils peuvent être sévères et/ou prolongée. Il est donc conseillé de citalopram lorsque le traitement n'est plus nécessaire, l'abandon progressif par dose oblique doit être effectué. Si intolérable les symptômes surviennent à la suite d'une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, de la dose le titrage doit être géré sur la base de la réponse clinique du patient. Les symptômes associés au sevrage ont été signalés pour d'autres inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (voir LA SECTION **AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS : symptômes de sevrage et posologie ET ADMINISTRATION, POSOLOGIE recommandée et ajustement de la dose, l'arrêt du traitement Citalopram**).

D'autres événements indésirables observés au cours de l'évaluation précommercialisation de Citalopram

Les événements décrits ci-dessous comprennent tous les événements indésirables qui ont été signalés dans l'ensemble du programme de développement de Citalopram (N= 3652). Tous les événements signalés sont inclus, sauf ceux qui sont déjà répertoriés dans le tableau 1 et les événements qui se sont produits dans un seul patient. Il est important de souligner que, bien que les événements signalés se soient produite pendant le traitement avec Citalopram, ils n'étaient pas nécessairement causés par elle. Les événements sont énumérés à l'aide des critères suivants :

- *Fréquents* : effets indésirables survenus à une ou plusieurs reprises dans au moins 1/100 patients
- *Infréquenté* : les effets indésirables survenus dans moins de 1/100 patients mais au moins en 1/1000 patients
- *Rare* : les effets indésirables survenus dans moins de 1/1000 patients.

Corps entier - TROUBLES GÉNÉRAUX : *Fréquents* : symptômes pseudo-grippaux, non pathologique traumatisme, la douleur. *Peu fréquents* : intolérance à l'alcool, réaction allergique, allergie, douleur à la poitrine, œdème, bouffées de chaleur, douleur à la jambe, malaise, frissons, syncope. *Rare* : œdème périphérique, la mort subite, blessures traumatiques.

Troubles cardiovasculaires : *Fréquent* : hypotension orthostatique, tachycardie. *Peu fréquents* : angine de poitrine, d'arythmie, de bradycardie, insuffisance cardiaque, accidents vasculaires cérébraux, œdème déclive, extrasystoles ventriculaires, le rinçage, l'hypertension, l'hypotension, l'infarctus du myocarde, ischémie myocardique, ischémie périphérique. *Rare* : aggravé l'hypertension, bloc de branche, arrêt cardiaque, artère coronaire trouble, ECG anormal, troubles cardiaques, phlébite, supraventriculaire extrasystoles ventriculaires.

Troubles du système nerveux central et périphérique : *Fréquents* : migraine, paresthésies. *Peu fréquents* : démarche traînante, ataxie, convulsions, dysphonie, dystonie, troubles extrapyramidaux, hyperkinésie, hypertonie, hypoesthésie, hypokinésie, contractions musculaires involontaires, crampes dans les jambes, névralgie, trouble de l'élocution, vertiges. *Rare* : coordination anormale, convulsions grand It, hyperesthésie, ptosis, troubles sensoriels et de la stupeur.

Le collagène trouble : *Rare* : la polyarthrite rhumatoïde.

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

Système gastro-intestinal : *troubles fréquents* : flatulence. *Peu fréquents* : colite, abcès dentaires, Une dysphagie, éructation, gastrite, gastroentérite, troubles gastro-intestinaux (non spécifiée), hémorroïdes, augmentation de la salivation, des dents, le meulage, le mal de dents. *Rare* : appendicite, œsophagites, ulcère gastrique, reflux gastro-œsophagien, gingivite, stomatite, dent désordre, stomatite ulcéreuse.

HÉMATOPOÏÉTIQUE et lymphatique troubles : *Peu fréquents* : anémie, épistaxis, hyperleucocytose, purpura. *Rare* : trouble de la coagulation, saignements gingivaux, granulocytopenie, hématome, leucopénie, lymphadénopathie, hyperlymphocytose, embolie pulmonaire.

Troubles hépatiques et biliaires Affections du système : *Peu fréquents* : cholécystite, autres organes accrue, gamma-GT, augmenté ALT. *Rare* : bilirubinémie, AST a augmenté, la jaunisse.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : *Fréquent* : perte d'appétit, perte de poids, augmentation du poids. *Peu fréquents* : jambe œdème, la xérophtalmie. *Rare* : déshydratation, œdème, hypoglycémie, hypokaliémie, élévation des phosphatases alcalines, l'obésité, la soif.

Système Musculo-squelettique troubles : *Peu fréquents* : arthralgies, arthrite, arthrose, dystonie, faiblesse musculaire, myalgies. *Rare* : troubles osseux, bursite, ostéoporose, troubles tendon. **Néoplasme :** *Rare* : tumeurs mammaires malignes femelle.

Troubles psychiatriques : *Fréquents* : anormal rêver, aggravé la dépression, l'amnésie, une apathie, une confusion, dépression, troubles concentration, augmentation de l'appétit, les troubles du sommeil, tentative de suicide. *Peu fréquents* : réflexion anormale, réaction agressive, hallucination, de dépersonnalisation, de l'abus des drogues, la toxicomanie, labilité émotionnelle, euphorie, hallucinations, augmentation de la libido, manique réaction, de névrose, paranoïaque,

réaction paroniria, psychose, dépression psychotique. *Rare* : réaction catatonique, l'hystérie, troubles de la personnalité.

Troubles de la reproduction, Femelle : *Fréquents* : orgasme anormal *Peu fréquents* : aménorrhée, douleur mammaire, l'allaitement nonpuerperal, ménorragie, troubles menstruels, syndrome prémenstruel, salpingite, les grossesses, sécheresse vaginale, vaginite. *Rare* : élargissement de la poitrine, hémorragie vaginale.

Troubles de la reproduction, Mâle : *Peu fréquents* : pénis trouble, trouble bénigne, testais désordre.

Mécanisme résistance troubles : *Peu fréquents* : abcès, infection fongique, herpès simplex infection, otite, infection virale. *Rares* : Infections bactériennes, monilias, sepsis. **Troubles du système respiratoire :** *Peu fréquents* : bronchite, toux, dyspnée, la pneumonie. *Rare* : asthme, bronchospasme, augmenté des expectorations, laryngite, pneumopathie, troubles respiratoires.

Peau et appendice troubles : *Fréquent* : prurit, éruption cutanée. *Peu fréquents* : acné, alopecie, dermatite, sécheresse cutanée, eczéma, réaction de photosensibilité, psoriasis, éruption érythémateuse, rash maculo-papuleuses, une décoloration de la peau, de l'urticaire. *Rare* : cellulite, diminution de la sudation, hypertrichose,) dépistage, chez tous, prurit ani.

Sens spéciaux, la Vision, l'audition et troubles vestibulaires : *Fréquents* : hébergement anormale. *Peu fréquents* : conjonctivite, douleurs, douleurs oculaires, mydriase, altération du goût, acouphènes. *Rare* : anomalie oculaire, kératite, photophobie.

Système urinaire troubles : *fréquents* : polyurie. *Peu fréquents* : urinaires anormaux, cistitis, hématurie, fréquence mictionnel, incontinence urinaire, rétention urinaire, infection des voies urinaires. *Rare* : dysurie, œdème facial, oligurie, calculs rénaux, douleur rénale.

Après le marché réactions indésirables

Au cours des 22 années d'expérience post-marketing, il est estimé que plus de 138 millions de patients ont été traités avec citalopram, ce qui correspond à plus de 34 millions de patients ans de traitement.

Les événements indésirables suivants ont été identifiés au cours du post approbation utilisation de citalopram. Ces événements sont signalés volontairement sur une population de taille incertaine, et il n'est pas possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir une relation de causalité avec l'exposition des drogues.

| Tableau 2-spontanée événements indésirables | |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Système de classe d'organe | Événement indésirable |
| Troubles hématologiques et lymphatiques | Éosinophilie, anémie hémolytique, pancytopenie, Une thrombocytopenie |
| Troubles du système immunitaire | Réaction anaphylactique, hypersensibilité |

| | |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Troubles endocriniens | L'hyperprolactinémie, inapproprié ADH La sécrétion, |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Hyponatrémie, hypokaliémie |
| Troubles psychiatriques | Orgasme anormal(femelle), bruxisme, État confusionnel, délire, hypomanie, attaque paniquante, agitation, syndrome de sevrage, rêves anormaux |
| Troubles du système nerveux | Akathisie, Choreoathetosis, dyskinésies, syndrome extrapyramidal, trouble du mouvement, myoclonie, syndrome malin des neuroleptiques, neuropathie, nyctagmus, syndrome sérotoninergique, syncope, étourdissements, troubles de l'attention, troubles du goût . |
| Troubles oculaires | Perturbation visuelle |
| Troubles cardiaques | Torsade de pointes, arythmie ventriculaire, un arrêt cardiaque, cardio-respiratoires arrestation, électrocardiogramme intervalle QT long, syndrome du QT long , fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, mort subite |
| Troubles vasculaires | Une hypotension orthostatique, une vasodilatation |
| Troubles gastro-intestinaux | Hémorragie gastro-intestinale (y compris par voie rectale Hémorragie), pancréatite, constipation |
| Affections hépatobiliaires | L'hépatite, tests de la fonction hépatique anormal |
| Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés | Angioedemas, ecchymoses, nécrolyse épidermique, érythème polymorphe, syndrome Johnson, photosensibilité Stevens- |
| Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif | Rhabdomyolyse |
| Troubles rénaux et urinaires | Insuffisance rénale aiguë |
| Système de reproduction et troubles maternel | Femelle : menometrorrhagia, Mâle : priapisme, Galactorrhoea |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | La fatigue, l'état aggravé pyrexie |
| Enquêtes | La drogue a diminué niveau, prothrombine a diminué Temps, une augmentation de la toxicomanie niveau augmenté Temps de prothrombine |
| La grossesse, accouchement et conditions périnatales | L'avortement spontané/mort fœtale |

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Grave les interactions médicamenteuses

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

APERÇU

L'alcool

Bien que Citalopram ne potentialise pas les facultés cognitives et psychomotrices effets de l'alcool chez des volontaires, l'utilisation concomitante d'alcool et Citalopram devrait être évitée.

La cimétidine

Citalopram ne doit être dosée au-dessus de 20mg/jour chez les patients recevant la cimétidine.

Médicaments du SNC

Interactions de drogue n'ont pas été spécifiquement étudiée entre citalopram et autres médicaments. Compte tenu des principaux effets sur le SNC de citalopram, la prudence devrait être utilisée comme avec d'autres SSRIs citalopram lorsqu'il est pris en association avec d'autres médicaments.

Cytochrome P450 isoenzymes

Utilisation de modèles in vitro sur des microsomes hépatiques, la biotransformation du citalopram à ses métabolites déméthylé représentent au total a été montré à dépendre à la fois du CYP2C19 et du CYP3A4, avec une petite contribution de CYP2D6. Des études ont également indiqué que citalopram est un faible inhibiteur du CYP2D6 et CYP2C19 et une faible ou négligeable inhibiteur du CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 et CYP2E1. Bien que citalopram a un faible potentiel d'interaction médicamenteuse cliniquement significative, la prudence est recommandée, lorsque citalopram est co-administré avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP2D6, et qui ont un index thérapeutique étroit.

Une étude in vitro utilisant des microsomes hépatiques a montré que le kétoconazole et oméprazole réduit le taux de formation du métabolite demethylcitalopram de citalopram à 45-60% et 75-85 % de contrôle, respectivement. Comme les données ne sont pas disponibles à partir de multi-dose études pharmacocinétiques, la possibilité que le jeu de citalopram sera diminué lorsque Citalopram est administré avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, le fluconazole ou l'érythromycine), ou un inhibiteur puissant du CYP2C19 (par ex., oméprazole, esoméprazole, fluvoxamine, lansoprazole, la ticlopidine), devrait être considéré.

Citalopram 20 mg/jour est la dose maximale recommandée pour les patients prenant concomitante du CYP2C19 inhibiteurs en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT.

En outre, une étude à dose unique de escitalopram co-administré avec un plusieurs doses de la cimétidine, un non-spécifiques inhibiteur du CYP, a entraîné des changements importants dans la

plupart des paramètres pharmacocinétiques du escitalopram. L'ensemble voies métaboliques d'escitalopram et citalopram sont qualitativement similaires et l'interaction potentielle d'escitalopram est attendue à ressemblent beaucoup à ceux de citalopram. Ainsi, cela permet pour l'extrapolation à de précédentes études avec escitalopram.

Diverses publications scientifiques ont reconnu que les principaux composants dans du jus de pamplemousse peut agir comme un inhibiteur du CYP3A4. Citalopram est également métabolisé par d'autres isoenzymes pas touchés par jus de pamplemousse, à savoir du CYP2C19 et du CYP2D6.

Médicaments affectant fonction plaquettaire (p. ex. Les NSAIDs, ASA et d'autres anticoagulants)

Libération de sérotonine par les plaquettes joue un rôle important en hémostase. Des études épidémiologiques de l'étude cas-témoin et de cohorte conception qui ont démontré une association entre l'utilisation de médicaments psychotropes qui interfèrent avec de reuptake de sérotonine et l'apparition de upper saignements gastro-intestinaux ont également montré que utilisation simultanée d'un AINS,ASA ou d'autres anticoagulants peuvent potentialiser le risque de saignement.

Modifié effets anticoagulants, y compris une augmentation des saignements, ont été signalés lorsque SSRIs et SNRIs sont co-administrés avec la warfarine. Les patients recevant de la warfarine la thérapie doit être surveillé attentivement lorsque citalopram est lancé ou arrêté. (Voir la SECTION AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, **hématologie, saignements anormaux.**)

Médicaments qui prolongent l'intervalle QT

Monitoring de l'ECG est recommandé si citalopram est administré avec traitements concomitants qui ont démontré prolongation de l'intervalle QT (voir CONTRE-INDICATIONS, AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS; LES EFFETS INDÉSIRABLES/POST-MARCHÉ DES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS, DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES/PRÉSENTATION/Cytochrome P450 isoenzymes et cimétidine; Posologie et mode d'administration)

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT/QTc :

L'utilisation concomitante de citalopram avec une autre drogue connus pour allonger l'intervalle QT/QTc devrait être soigneusement examinée pour déterminer que le bénéfice thérapeutique est supérieur au risque potentiel encouru. Médicaments qui ont été associées à l'intervalle QT/QTc prolongation et/ou torsade de pointes incluent, mais ne sont pas limitées à, les exemples de la liste suivante.

Chimique/classes pharmacologiques sont répertoriés si certains, mais pas nécessairement tous, membres de la classe ont été impliqués dans l'intervalle QT/QTc long et/ou torsade de pointes :

- Classe IA antiarythmiques (p. ex., procainamide, disopyramide):
- Classe III antiarythmiques (p. ex. amiodarone, sotalol, ibutilide):
- Classe IC antiarythmiques (p. ex., propafénone):

- Antipsychotiques (p. ex., la chlorpromazine, pimozide, halopéridol, droperidol, ziprasidone):
- Antidépresseurs tricycliques (p. ex., la fluoxétine, la venlafaxine, tricycliques/tetracyclique antidépresseurs par ex., l'amitriptyline, l'imipramine, maprotaline)
- Les opioïdes (p. ex., la méthadone)
- Macrolides et analogues (p. ex., l'érythromycine, la clarithromycine, la télichromycine, le tacrolimus)
- Quinolones orales (p. ex., la moxifloxacine, la lévofloxacine, la ciprofloxacine)
- Antipaludéens (p. ex., la quinine et la chloroquine)
- Antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole)
- Du dompéridone; 5-hydroxytryptamine (5-HT) 3 antagonistes du récepteur (p. ex., l'ondansétron);
- La tyrosine kinase inhibiteurs (p. ex. sunitinib, nilotinib, lapatinib)
- Histone deacetylase inhibiteurs (p. ex. ,vorinostat)
- Bêta-2 agonistes adrenoceptor(par ex., le salmétérol, le formotérol).

L'utilisation du citalopram devrait être soigneusement examiné avec les médicaments qui peuvent perturber l'ionogramme (voir la section Avertissements et précautions), y compris, mais sans s'y limiter, les éléments suivants :

- Boucle, diurétiques, et diurétiques connexes
- Laxatifs et lavements
- Amphotéricine B
- Dose élevée des corticoïdes.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase

Chez les patients recevant SSRI en combinaison avec un MAOI, il y a eu des rapports de graves, parfois mortelles, les réactions y compris une hyperthermie, rigidité, myoclonie, autonomic instabilité possible de fluctuations rapides des signes vitaux, et mentale change d'état, y compris l'extrême agitation progresse pour le délire et coma. Ces réactions ont également été rapportés chez des patients qui ont récemment cessé SSRI traitement et ont été lancés sur un MAOI. Certains cas présentés avec des caractéristiques ressemblant à syndrome sérotoninergique ou syndrome malin des neuroleptiques. Citalopram ne devrait être utilisé en combinaison avec un MAOI, (y compris linezolid, un antibiotique qui est réversible non sélectifs de la MAO inhibiteur et bleu de méthylène, qui est un MAOI) ou dans les 14 jours suivant l'interruption du traitement avec un MAOI. De même, au moins 14 jours doit s'écouler après abandon Citalopram traitement avant de commencer un traitement par MAOI (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Médicaments sérotoninergiques

Basé sur le mécanisme d'action du citalopram et le risque de syndrome sérotoninergique, la prudence est conseillée lorsque Citalopram est co-administré avec d'autres médicaments ou des agents qui peuvent affecter les neurotransmetteurs sérotoninergiques systèmes, tels que le

tryptophane, les triptans, inhibiteurs de la recapture, lithium, le tramadol, ou le millepertuis, le fentanyl et ses analogues, dextrométhorphan, le tramadol, tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine. (Voir la section Avertissements et précautions, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques (SMN) -comme événements). Utilisation concomitante de Citalopram et inhibiteurs de la MAO (y compris linezolid et bleu de méthylène), est contre-indiquée (voir Contre-indications).

Les triptans (5HT1 agonistes)

Cas de la vie en danger syndrome sérotoninergique ont été signalés pendant utilisation combinée des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (SSRIS) /la sérotonine noradrénaline inhibiteurs spécifiques de la recapture (SNRIs) et les triptans. Si un traitement concomitant avec Citalopram et un triptans a est justifiée du point de vue clinique, observation attentive du patient est conseillé, en particulier pendant le traitement ouverture et augmentation de la dose (voir la section Avertissements et précautions : Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques (SMN) -comme événements).

Racémique Citalopram

Citalopram est un mélange racémique de R-citalopram et S-citalopram, le plus tard étant l'isomère actif. Comme escitalopram (CipraleX®), est l'isomère actif de racémique citalopram, les deux médicaments ne doit pas être pris ensemble.

D'autres drogues

Aucune interaction pharmacodynamique ont été noté dans les essais cliniques où Citalopram a été administré de façon concomitante avec les benzodiazépines (anxiolytiques et hypnotiques), des analgésiques (AINS, non-ains), les antihistaminiques antihypertenseurs ou autres médicaments cardiovasculaires. Interactions pharmacocinétiques entre citalopram et ces médicaments n'ont pas été spécifiquement étudiée.

Les interactions médicamenteuses

Lorsque les études sont décrites dans cette section, elles ont été effectuées dans les jeunes, en bonne santé, surtout des hommes volontaires. En outre, certaines de ces études, à savoir les interactions avec métoprolol, la warfarine, la digoxine, l'imipramine, la lévomepromazine et, utilisé uniquement des doses uniques ces médicaments, bien que Citalopram a été donné à plusieurs reprises pour atteindre état stable. Ainsi, les données ne sont pas disponibles chez les patients qui serait recevant ces médicaments sur une base permanente à doses thérapeutiques.

| <u>Les risques de toxicomanie-les interactions médicamenteuses avec</u> | <u>effet :</u> | <u>recommandations cliniques</u> |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| carbamazépine | carbamazépine, titré à 400 mg/jour, a été accordée pour 21 jours seul, puis en combinaison avec Citalopram (40 mg/jour) pendant 14 jours. Citalopram n'affectent pas les taux plasmatiques de l'une ou l'autre carbamazépine, un substrat du CYP3A4 ou de son métabolite, la carbamazépine époxyde. | Étant donné que la carbamazépine est un microsomaux inducteur enzymatique, la possibilité que la carbamazépine peut augmenter le dégagement du Citalopram devrait être considéré comme si les deux médicaments sont administrés en même temps. |
| La cimétidine | Citalopram 40 mg/jour a été administrée pendant 29 jours. Au cours des 8 jours de traitement, la cimétidine (400 mg bid) a été ajouté au traitement thérapeutique. En présence de cimétidine, un inhibiteur puissant du cytochrome P450 hépatique (CYP2D6, 3A4 et 1A2 inhibiteur), la Cmax et l'ASC du Citalopram a été augmenté de 39% et 41 %, respectivement. | Il convient d'être prudent à l'extrémité supérieure de la gamme de doses de Citalopram lorsqu'il est administré de façon concomitante avec des doses élevées de la cimétidine. Citalopram 20 mg/jour est la dose maximale recommandée quand il est pris avec la cimétidine. |
| Cipralext | Escitalopram (Cipralext) est l'isomère actif de racémique citalopram. | Les deux médicaments ne doit pas être pris ensemble. |
| La digoxine | Administration de Citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours) n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique de la digoxine (dose unique de 1 mg), bien que les taux sériques de Citalopram étaient légèrement inférieurs dans la présence de la digoxine | |

| | | |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| L'Imipramine/Désipramine | L'administration concomitante de Citalopram (40 mg/jour pendant 10 jours) et l'antidépresseur tricyclique, imipramine (dose unique de 100 mg), n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique du médicament. Toutefois, 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 n'interfère pas avec la déméthylation de l'imipramine de désipramine mais ne inhiber le métabolisme de désipramine à ses 2-hydroxy métabolites. Tant l'imipramine et Désipramine sont substrat du CYP2D6. | La signification clinique de cette observation est inconnue. Traitement concomitant avec Citalopram et l'imipramine/désipramine doit être entreprise avec prudence. |
| Kétoconazole | Administration combinée de Citalopram (40 mg dose unique) et le puissant inhibiteur du CYP3A4 kétoconazole (200 mg dose unique) a diminué la Cmax du kétoconazole par 21% et n'affecte pas le La pharmacocinétique du Citalopram. | |
| La lévomepromazine | La co-administration de Citalopram (40 mg/jour pendant 10 jours) et la lévomepromazine (dose unique de 50 mg), un inhibiteur du CYP2D6, n'affectent pas le La pharmacocinétique de l'un ou l'autre des médicaments. | |
| Au Lithium | L'administration concomitante de Citalopram (40 mg/jour pendant 10 jours) et de lithium (30 mmol/jour pendant 5 jours), n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique du médicament. | Depuis lithium peut augmenter la neurotransmission sérotoninergiques, traitement concomitant avec ces deux médicaments devrait être entreprise avec prudence. |
| Métoprolol | L'administration concomitante de Citalopram (40 mg/jour pendant 22 jours) et le β -adrénergiques agent bloquant métoprolol (dose unique de 150 mg), a entraîné un doublement du taux plasmatique de métoprolol. Toutefois, l'effet du métoprolol, un substrat du CYP2D6, sur la pression | |

| | | |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | artérielle et de la fréquence cardiaque n'est pas affectée. | |
| Oméprazole : | CYP2C19 inhibiteur | L'administration concomitante d'oméprazole (30 mg une fois par jour pendant 6 jours), du CYP2C19 inhibiteur, avec escitalopram (dose unique de 20 mg le jour 5) a entraîné une augmentation de l'AUC escitalopram et de la Cmax d'environ 50% et 10 %, respectivement. Citalopram 20 mg/jour est la dose maximale recommandée pour les patients prenant concomitante du CYP2C19 inhibiteurs en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT. |
| Pimozide | En double-aveugle étude croisée chez le jeune adulte sain, une dose unique de l'anti-drogue psychotique, le pimozide 2 mg de co-administré avec Citalopram 40 mg administré une fois par jour, pendant 11 jours a été associée à une augmentation moyenne de valeurs de QTc à Tmax d'environ 12 ms par rapport à pimozide lorsque donné avec le placebo. Cette | Utilisation concomitante de Citalopram et pimozide est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS). |
| | Apparente interaction pharmacodynamique s'est produite en l'absence d'une interaction pharmacocinétique cliniquement significative; le mécanisme est inconnu. | |

| | | |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Le ritonavir | Substrat du CYP3A4. | Administration combinée d'une seule dose de ritonavir (600 mg), un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur puissant du CYP3A4, et escitalopram (20 mg) n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique du ritonavir ou escitalopram. |
| La théophylline | La co-administration de Citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours) avec le substrat du CYP1A2 la théophylline (dose unique de 300 mg) ne modifie pas la pharmacocinétique de la théophylline. | |
| Le triazolam | Administration combinée de Citalopram (titré à 40 mg/jour pendant 28 jours) et le substrat du CYP3A4 le triazolam (dose unique de 0,25 mg) n'affectent pas de manière significative la pharmacocinétique de l'un ou l'autre des médicaments. | |
| La warfarine | Administration de Citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours), n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie (temps de prothrombine) d'un seul, 25 mg de warfarine, un du CYP3A4 et CYP2C9 substrat. | |

LA DROGUE-INTERACTIONS ALIMENTAIRES

Bien qu'il existe une possibilité théorique de pharmacocinétique interactions du produit résultant de la co-administration de citalopram avec du jus de pamplemousse, l'apparition d'une interaction est considéré comme peu probable (voir **DU CYTOCHROME P450 ISOENZYMES**) .

LA DROGUE-HERB INTERACTIONS

St-John 's Millepertuis : En commun avec d'autres SSRIs, interactions pharmacodynamiques entre

Citalopram et la phytothérapie St-John 's millepertuis peut se produire et peut entraîner des effets indésirables.

LA DROGUE-LABORATOIRE INTERACTIONS

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

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

CONSIDÉRATIONS DOSAGE

- **Citalopram n'est indiqué pour les enfants de moins de 18 ans** (voir la **SECTION AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, potentiel Association avec changements comportementaux et affectifs, y compris Self-Harm**)
- **Général:** Citalopram doit être administré une fois par jour, le matin ou le soir, avec ou sans nourriture.

POSOLOGIE RECOMMANDÉE ET AJUSTEMENT POSOLOGIQUE

Adultes

Citalopram doit être administré en une seule dose orale de 20 mg/jour. Chez les patients qui ne répondent pas de façon appropriée, une augmentation de la posologie à un maximum de 40 mg/jour doit être examinée. Augmentation de la dose devrait généralement se produire à intervalles d'au moins une semaine.

Traitement des femmes enceintes

La sécurité du Citalopram pendant la grossesse n'a pas été établie. Par conséquent, le Citalopram ne doit être utilisé pendant la grossesse, à moins que, de l'avis du médecin, les avantages escomptés pour le patient dépassent nettement les risques éventuels pour le fœtus.

Post-commercialisation rapports indiquent que certains les nouveau-nés exposés à SSRI comme Citalopram et d'autres nouveaux antidépresseurs tardivement au cours du troisième trimestre ont développé les complications nécessitant une hospitalisation prolongée, assistance respiratoire, et le tube d'alimentation (voir **LA SECTION AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, Populations Particulières, femmes enceintes**). Lors du traitement des femmes enceintes avec Citalopram au cours du troisième trimestre de la grossesse, le médecin doit examiner soigneusement les risques potentiels et les avantages du traitement. Le médecin peut envisager obliques Citalopram au cours du troisième trimestre.

La gériatrie (≥ 65 ans) :

Une plus longue demi-vie et une diminution de la clairance a été démontrée dans les personnes âgées, donc plus faibles doses et une plus faible dose maximale devrait être considéré. Il peut être souhaitable de commencer à 10 mg par jour et titrer vers le haut comme nécessaire et toléré. Une dose orale unique de 20 mg/jour est la dose recommandée pour la plupart des personnes âgées malades. Certains patients peuvent répondre à une 10 mg/jour dose (voir **ESSAIS CLINIQUES**). La dose peut être augmentée à un maximum de 20 mg/jour en cas de besoin et toléré. Comme pour les autres SSRI, devront être traités avec prudence femmes âgées les patients qui peuvent être plus sensibles aux effets indésirables tels qu'une hyponatrémie et SIADH (syndrome de inapproprié hormone antidiurétique sécrétion) (voir **LA SECTION AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, système endocrinien et métabolisme, hyponatrémie**).

Insuffisance hépatique sévère

Doses devrait être limitée à l'extrémité inférieure de la plage de dose chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée insuffisance. En conséquence, une première dose orale unique de 10 mg par jour est recommandée. Ensuite, la dose peut être augmentée en fonction de la réponse du patient et le jugement clinique. Chez les patients ayant une fonction hépatique devraient recevoir des doses de pas plus de 20 mg/jour (voir la section Avertissements **et précautions, insuffisance hépatique/biliaire/pancréatique, insuffisance hépatique**). Citalopram doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Étant donné qu'il n'y a aucune information disponible sur les paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques effets de Citalopram chez les patients avec une insuffisance rénale sévère, le Citalopram doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

CYP2C19 des métaboliseurs lents

Une dose initiale de 10 mg par jour pendant les deux premières semaines de traitement est recommandé pour les patients qui sont connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2C19. La dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour selon la réponse du patient (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, **pharmacocinétique**).

Traitement d'entretien

Évaluation de Citalopram dans deux études contrôlées contre placebo a montré que son efficacité antidépresseur a été maintenu pour des périodes allant jusqu'à 24 semaines, après 6 ou 8 semaines de traitement initial (total de 32 semaines) (Voir **ESSAIS CLINIQUES**). Dans le flexible étude de dose, la grande majorité des patients recevaient 20 mg ou 40 mg/jour deux doses de 12 et 24 semaines. En cours de traitement, la posologie doit être maintenu au plus bas niveau effectif et les patients doivent être réévaluées régulièrement pour déterminer la nécessité de poursuivre le traitement.

Passage des Patients ou à partir d'un IMAO

Au moins 14 jours doit être respecté entre l'interruption d'un traitement par IMAO et initiation du traitement avec Citalopram. De même, au moins 14 jours doit être respecté après l'arrêt Citalopram avant de commencer un traitement par IMAO (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

L'interruption du traitement Citalopram

Les symptômes associés à l'interruption ou réduction de la posologie de Citalopram ont été signalés. Les patients doivent être surveillés pour ces et d'autres symptômes lors de l'arrêt traitement ou pendant réduction de la posologie (voir la section Avertissements **et précautions, des symptômes de sevrage** et les réactions négatives).

Une réduction graduelle de la dose sur une période d'au moins une à deux semaines plutôt que soudaine cessation est recommandé pour réduire le risque de réactions de sevrage. Si intolérable les symptômes surviennent à la suite d'une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, de la dose le titrage doit être géré sur la base de la réponse clinique du patient (voir la section

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, dépendance/tolérance, les symptômes de sevrage vu sur Arrêt) DE SÉROTONINE ET LES EFFETS INDÉSIRABLES, EFFETS INDÉSIRABLES APRÈS L'ARRÊT DU TRAITEMENT (OU RÉDUCTION DE LA DOSE).

Dose oubliée

Dans le cas où une dose a été omise, le patient doit prendre la dose suivante lorsqu'elle est due.

SURDOSAGE

Pour la gestion de suspicion d'une surdose de drogue, contactez votre régionale centre antipoison immédiatement.

Dans les études cliniques avec racémique citalopram, il n'y avait pas de rapports fatale citalopram surdoses de jusqu'à 2000 mg. tous les patients ont guéri. Les événements de torsade de pointes ont été signalés au cours de la dose avec citalopram pendant le post-marché utiliser (voir CONTRE-INDICATIONS, AVERTISSEMENTS et précautions, de maladies cardiovasculaires; effets REACTIONS/ Post-Market des effets indésirables des médicaments, les INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).Lorsque spécifié, ces surdoses étaient dans la gamme de 800-1000 mg.

Données cliniques complètes sur citalopram surdosage sont limitées et de nombreux cas impliquent des surdoses concomitante d'autres drogues et/ou d'alcool. Cas mortels de citalopram surdosage n'a été rapporté avec citalopram seul; toutefois, la majorité des cas mortels ont impliqué un surdosage de traitements concomitants. Post-commercialisation rapports d'une surdose de drogue impliquant citalopram ont inclus les décès avec citalopram seul ainsi que non-décès par surdose de jusqu'à 5200 mg.

Bien que la plupart des patients récupérés sans séquelle, 3 décès *par surdose de racémique citalopram seul ont été rapportés dans la littérature (doses de 2800 mg, 2880 mg et 3920 mg).*

Cas mortels de syndrome sérotoninergique ont été rapportés chez des patients qui ont eu une surdose de moclobémide (Manerix® Disponible sous forme) et Citalopram (voir la section

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS:

Neurologiques, Syndrome sérotoninergique). Les concentrations plasmatiques de moclobémide ont entre 16 et 90 mg/L (fourchette thérapeutique : De 1 à 3 mg/L) et ceux de Citalopram entre 0,3 et 1,7 mg (concentration thérapeutique : 0,3 mg/L). Cela indique qu'une relativement faible dose de Citalopram, donnés avec une surdose de moclobémide représente un risque grave pour le patient.

Les symptômes suivants ont été observés au surdosage rapportés de citalopram : agitation, auriculaire et d'arythmie ventriculaire, une bradycardie, bloc de branche, arrêt cardiaque, confusion, convulsions, coma, cyanose, étourdissements, modifications de l'ECG, hyperventilation, hypotension, hypertension, perte de conscience, mydriase, nausées, QRS prolongation, allongement de l'intervalle QT, rhabdomyolyse, saisie, syndrome sérotoninergique, somnolence, stupeur, sueurs, tachycardie, torsade de pointes, de tremblements, et des vomissements.

La prise en charge du surdosage

Établir et maintenir une voie aérienne afin d'assurer une ventilation suffisante et d'oxygénation. Le lavage gastrique et l'utilisation de charbon activé doit être examiné. Le lavage gastrique doit être effectué dès que possible après l'ingestion orale. Cardiaques et surveillance des signes vitaux sont recommandés, et le général symptomatique et des mesures de soutien. Il n'existe aucun antidote spécifique de Citalopram. Monitoring de l'ECG est conseillé en cas de surdosage.

En raison du grand volume de distribution du Citalopram, diurèse forcée, dialyse, l'hémo perfusion sur et exsanguino-transfusion sont peu susceptibles d'être d'avantage.

Pour gérer un surdosage, la possibilité d'une intoxication polymédicamenteuse doit être considéré comme

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Citalopram est hautement sélectif et puissant de sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) inhibiteur de la recapture avec peu d'effets sur le recaptage neuronal de la noradrénaline (NE) et dopamine (DA). La capacité du citalopram à potentialiser activité sérotoninergiques dans le système nerveux central via l'inhibition de la recapture neuronale de la sérotonine est pensé pour être responsable de son action antidépresseur. La tolérance de l'inhibition du recaptage de la sérotonine est pas induits par long terme (14 jours) chez le rat le traitement avec citalopram.

Pharmacodynamie

Citalopram est nulle ou très faible affinité pour une série de récepteurs notamment sérotoninergiques 5-HT_{1A}, 5-HT₂, la dopamine D₁ et D₂, α ₁-, α ₂-, β -adrénergiques, histamine H₁, cholinergiques muscariniques, benzodiazépines, gamma acide aminobutyrique (GABA) et récepteurs opioïdes.

Pharmacocinétique

Absorption : Après l'administration d'une dose orale unique de citalopram (40 mg) de volontaires sains de sexe masculin, des pics de concentration dans le sang s'est produite à environ 4 heures (de 1 à 6 heures). La biodisponibilité absolue du citalopram était d'environ 80 % (plage 52 à 93 %) par rapport à la dose intraveineuse. Absorption n'était pas affectée par les aliments.

Distribution : Après la perfusion intraveineuse chez des volontaires sains de sexe masculin, le volume apparent de distribution (Vd) β était d'environ 12 l/kg (de 9-17 L/kg), indiquant une forte distribution tissulaire; (Vd) β orale était d'environ 17 l/kg (de 14-21 l/kg). La liaison du citalopram et de ses métabolites déméthylé aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 80%.

L'unique et multiple-dose pharmacocinétique de citalopram est linéaire et proportionnelle à l'augmentation de la dose dans un intervalle de doses allant de 10 à 60 mg/jour. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans les patients dans les 1 à 2 semaines. À une dose quotidienne de 40 mg, la concentration plasmatique moyenne est d'environ 83 ng/mL (n= 114) avec une plage de 30 à 200 ng/ml. Citalopram ne s'accumule pas lors d'un traitement à long terme. Une relation claire entre citalopram niveaux plasmatiques et la réponse thérapeutique ou d'effets secondaires n'a pas été établie.

Métabolisme : Citalopram est métabolisé dans le foie à demethylcitalopram (DCT), didemethylcitalopram (DDCT), citalopram-N-oxyde et un deaminated acide propionique dérivé. Des études in vitro montrent que DCT, DDCT et citalopram-N-oxyde également inhiber l'neuronal de reuptake de sérotonine, mais sont moins sélectifs et moins puissant que le composé d'origine et sont de moindre importance clinique. Inchangé citalopram est le composé prédominant dans le plasma.

Des études in vitro ont indiqué que la biotransformation du citalopram à ses métabolites déméthylé représentent au total dépend à la fois du CYP2C19 et du CYP3A4, avec une petite contribution de CYP2D6. Une dose initiale de 10 mg est recommandée pour connaître les métaboliseurs lents du CYP2C19 (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Elimination : La demi-vie d'élimination du citalopram ($t_{2\beta}$) est d'environ 37 heures (plage : 30 - 42 heures) qui permet aux recommandation d'une prise quotidienne. Le citalopram systémique clairance plasmatique (CLS) est de 0,33 L/min. Citalopram est principalement éliminé par le foie (85%) et le reste par les reins ; environ 12% (plage 6-21%) de la dose quotidienne est excrétée dans les urines sous forme inchangée citalopram.

Populations spéciales et les Conditions

La gériatrie : les patients âgés (4 hommes et 7 femmes âgés de 73 à 90 ans), a reçu 20 mg/jour de dose citalopram pour 3-4 semaines. Les personnes âgées dans l'équilibre, les concentrations plasmatiques à l'état étaient élevés (106 ng/ml), la demi-vie prolongée (1,5 - 3,75 jours) et l'écart a diminué (0,08 - 0,3 L/min).

Une élévation de citalopram niveaux plasmatiques est survenue à un âge plus précoce chez les femmes que chez les hommes. Dans cette population, doses plus faibles et une plus faible dose maximale de citalopram sont recommandés (voir la section Avertissements **et précautions**, **Populations particulières, la gériatrie et posologie ET ADMINISTRATION** , **Posologie recommandée et ajustement de la dose, la gériatrie**).

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique du citalopram ont été comparés chez des patients présentant une fonction hépatique (3 femmes et 6 mâles chez les patients âgés de 41 - 60 ans) à celles que l'on voit chez 12 volontaires sains de sexe masculin (21 ans - 43 ans). Chez des patients présentant une fonction hépatique la terminale de citalopram a approximativement doublé (83 heures contre 37 heures), état stable citalopram concentrations a augmenté de 61% et

clairance orale a diminué de 37 %. Par conséquent, l'utilisation du citalopram chez des patients présentant une fonction hépatique devrait être abordée avec prudence et faible doses maximales devraient être prescrits (voir la **SECTION AVERTISSEMENTS et précautions spéciales, Populations, insuffisance hépatique et posologie ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement de la dose, insuffisance hépatique**).

Insuffisance rénale : Chez les patients atteints de légère à modérée réduction de la fonction rénale (4 femelles et 3 mâles chez les patients âgés de 30 à 55 ans), citalopram a été éliminée plus lentement que dans 12 volontaires sains de sexe masculin (âgés de 21-43 ans); la demi-vie était de 49 heures ou 37 heures. Toutefois, une insuffisance rénale légère à modérée n'a pas d'influence notable sur la cinétique de citalopram. À l'heure actuelle, aucune information n'est disponible pour traitement chronique des patients avec sévèrement réduit fonction rénale (clairance de la créatinine <20 ml/min).

STOCKAGE ET STABILITÉ

NAT-Citalopram comprimés doivent être stockés dans un endroit sec à température ambiante entre 15° et 30°C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

NAT-Citalopram (Citalopram bromhydrate) est disponible comme "blanc à blanc cassé coloré, ovale, et comprimés pelliculés ayant ligne score sur un côté et imprimé avec "N" sur le Côté gauche et "C" sur le côté droit et empreinte de non-côté préfaçonné avec " 20" (pour 20mg comprimés) et " 40" (pour 40mg comprimés).

10MG : Blanc à blanc cassé coloré, ovale, comprimés pelliculés empreinte " C " sur un côté et ' 10' de l'autre côté.

10 Mg comprimés : Chaque blanc à blanc cassé coloré, ovale, rayées, comprimés pelliculés. Empreinte "C" d'un côté et " 10" de l'autre côté, contiennent 10 mg citalopram (comme citalopram bromhydrate) et suivant les ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, glycérol, crospovidone, stéarate de magnésium, de l'hypromellose, du macrogol 4000, dioxyde de titane. Bouteilles de 100's et 1000's comprimés.

20 Mg comprimés : Chaque blanc à blanc cassé coloré, ovale, rayées, comprimés pelliculés. Imprimé sur côté préfaçonné avec "N" sur le côté gauche et "C" sur le côté droit. Empreinte sur la non-côté préfaçonné avec " 20 ", contenant 20 mg citalopram (comme citalopram bromhydrate) et suivant les ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, lactose monohydraté, cellulose microcristalline,

croscarmellose sodique, glycérol, crospovidone, stéarate de magnésium, de l'hypermellose, du macrogol 4000, dioxyde de titane. Emballage Blister de 30 comprimés (3x10 'S), bouteilles de 100 et 500 de comprimés.

40 Mg comprimés :

Chaque blanc à blanc cassé coloré, ovale, rayées, comprimés pelliculés. Imprimé sur côté préfaçonné avec "N" sur le côté gauche et "C" sur le côté droit. Empreinte sur la non-côté préfaçonné avec " 40 ", contiennent 40 mg citalopram (comme citalopram bromhydrate) et suivant les ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, glycérol, crospovidone, stéarate de magnésium, de l'hypermellose, du macrogol 4000, dioxyde de titane. Emballage Blister de 30 comprimés (3x10 's) et flacons de 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

INFORMATION SUR LES PRODUITS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom : Citalopram bromhydrate

Nom chimique : (RS)-1- [3- (diméthylamino)propyl] -1-(p -fluorophenyl)-5-Phthalancarbonitrile, monohydrobromide

Formule structurale :



Formule moléculaire : C₂₀H₂₂BrFN₂O

Poids moléculaire : 405,30

Caractéristiques physico-chimiques
Propriétés :

Description : Blanc à blanc cassé, matière cristalline n'ayant plus qu'une légère

Odeur.

Point de fusion : 185°C -188°C

PH : 5,5 - 6,5 (0,5 % w/v dans l'eau)

PKA : 9,5 (microdilueur)

Solubilité : Eau (modérément soluble)
L'éthanol (soluble)
Chloroforme (librement soluble)
Éther diéthylique (très légèrement soluble)

Coefficient de Partition : Log P (octanol/tampon phosphate pH 7,4) - 1,57

ESSAIS CLINIQUES

TABLEAU RÉCAPITULATIF DE LA BIODISPONIBILITÉ COMPARÉE DES DONNÉES

Ouvrez étiqueté, randomisée deux traitements, deux-période, deux-séquence dose unique, crossover étude de bioéquivalence de citalopram bromhydrate 40mg comprimés (internationaux de produits pharmaceutiques génériques Limited), en comparaison avec le Celexa™ contenant citalopram bromhydrate 40mg comprimés (Forest Pharmaceuticals Inc, filiale de Forest Laboratories, Inc) St. Louis, au Missouri, en 24 (+2 stand by) adultes sains, sujets humains sous conditions jeun

| Citalopram (Un x 40 mg) Des données mesurées Non corrigée de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %). | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------|
| Paramètre | Tester * | Référence† | % Ratio des moyennes géométriques | Intervalle de confiance de 90% ** | |
| | | | | Inférieur | Supérieur |
| AUC ₀₋₇₂ (Ng.h/ml) | 1727.64 1772.95 (24,15) | 1665.0 1728.47 (28,51) | 103,72 | 97,59 | 110,24 |
| AUCI (ng.h/ml) | 2763.89 2911.29 (33,31) | 2655.65 2646.76 (47,48) | 104,08 | 97,42 | 111,19 |
| La C _{max} (ng/ml) | 54,16 55,69 (24,72) | 53,82 55,59 (27,53) | 100,62 | 93,96 | 107,76 |
| T _{max} § (Hr) | 8,24 (71,6) | 4,15 (23,09) | N/A | N/A | N/A |
| T _{1/2} € (Hr) | 51,11 (31,85) | 58,54 (39,65) | N/A | N/A | N/A |

* IPG-Citalopram, fabriqués par International des produits pharmaceutiques génériques Ltd.

† Le Celexa fabriqués par Forest Pharmaceuticals Inc, filiale de Forest Laboratories, Inc. de St. Louis, Missouri, USA

§ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV%) uniquement

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

** Indiquer % Intervalle de confiance (c'est-à-dire 90% ou 95%) de l'en-tête de la colonne et la liste pour la AUCT, AUCI et C_{max}

L'efficacité du citalopram dans le traitement de la dépression a été établie dans cinq études contrôlées versus placebo chez des patients qui ont rencontré le DSM-III ou critères du DSM-III-R à la dépression majeure. Réponse au traitement a été évaluée par l'échelle de dépression de Hamilton (HAMD) et/ou le Montgomery Asberg échelle de dépression (MADRS) ainsi que la clinique Global Impression (CGI) Échelle de gravité. De l'HAMD et MADRS, un score total, unique sélectionnée les éléments, et le pourcentage de répondants (définis comme les patients dont HAMD/MADRS score total a diminué d'au moins 50% versus baseline) ont été évalués.

Dans un 6-semaine dose fixe, étude dose-réponse, les patients ont reçu citalopram, à des doses de 10, 20, 40 ou 60 mg/jour ou un placebo (n=129 à 131 par groupe). Les 40 et 60 mg/jour les doses ont été titré, avec les patients atteignant ces doses désignés dans 4 jours et 8 jours, respectivement. L'étude a montré que les 40 et 60 mg/jour doses étaient significativement plus efficace que le placebo, bien que les 60 mg/jour dose n'était pas plus efficace que la 40 mg/jour de dose. Les faibles doses n'a pas montrer supériorité statistiquement significative par rapport au placebo, à l'exception de la MADRS: sur cette échelle le pourcentage des "intervenants" était nettement plus élevé dans toutes les le citalopram-groupes traités que dans le groupe traité par placebo.

La deuxième étude, qui a été un 4-semaine flexible-étude de dose dans laquelle 85% des patients déprimés satisfait aux critères de mélancolie. À l'entrée, 89 et 91 patients ont été randomisés pour le citalopram et groupes placebo, respectivement. C'était la seule étude dans laquelle plus masculin que féminin patients participé (64% contre 36%). La dose initiale de citalopram, une dose de 20 mg/jour, pourrait être titré à la dose maximale tolérée ou une dose maximale de 80 mg/jour. Les patients traités avec citalopram ont démontré une plus grande amélioration que chez les patients traités avec le placebo. À la semaine 4, la dose journalière moyenne était de 63 mg, avec 52% des patients recevant 80 mg/jour de dose.

Dans un 6-semaine dose fixe étude, les patients ont reçu citalopram, 20 ou 40 mg/jour, ou du placebo (n=64 à 70 par groupe). Les patients traités avec citalopram 40 mg/jour, ont démontré une plus grande amélioration que les patients du groupe placebo. La différence entre la plus faible dose de citalopram et le placebo n'a pas été significative.

Dans un autre 6-semaine dose fixe étude, les patients ont reçu citalopram 20 mg ou 40 mg/jour ou un placebo (n=88 à 97 par groupe). Bien que citalopram chez les patients traités améliorés à un plus haut degré que les patients traités par placebo, les différences entre la drogue et les groupes de contrôle n'était pas statistiquement significative en raison de la forte réponse placebo, c'est-à-dire amélioration substantielle dans le groupe placebo.

UN 6-semaine flexible, étude de dose a été réalisée chez les personnes âgées, les patients déprimés (l'âge moyen des patients (hommes et femmes était de 75 et 77 ans, respectivement) pour déterminer l'effet antidépresseur et sécurité des citalopram dans cette souspopulation. Le nombre de patients ayant reçu citalopram et placebo était de 98 et 51, respectivement. L'étude a permis les patients à entrer avec abaisser baseline HAMD scores que sont généralement acceptables (≥ 18 dans les essais cliniques). Toutefois, seul un petit pourcentage de patients avaient HAMD scores de moins de 18 ans au moment de l'entrée. La dose de citalopram était

titré de une dose de départ de 10 mg/jour à une dose maximale de 30 mg/jour. Les patients traités avec citalopram ont démontré une plus grande amélioration que chez les patients traités avec le placebo.

La dose finale de citalopram était de 10, 20 et 30 mg/jour de 5 %, 51% et 44% des patients respectivement.

L'efficacité du citalopram pour prévenir les rechutes a été évaluée dans deux études à long terme. Les patients déprimés qui a répondu au citalopram au cours d'une initiale de 6 ou 8 semaines de traitement aigu (doses fixes de 20 ou 40 mg/jour dans une étude et souple doses de 20-60 mg/jour de la deuxième étude) étaient randomisés pour continuer sur citalopram ou recevoir un placebo. Le nombre de patients ayant reçu citalopram et placebo était de 257 et 116, respectivement. Dans les deux études, les patients qui ont poursuivi le citalopram a connu sensiblement plus faible taux de rechute au cours des 6 derniers mois comparativement à ceux recevant le placebo. Dans le fixe-étude de dose, le taux de rechute étaient similaires, soit les 20 et 40 mg/jour doses, à savoir 10% et 12 %, respectivement. Des patients traités par placebo, 31% ont connu une rechute. Dans le flexible-étude de dose, le taux de rechute de 14 % et 24 % dans le citalopram- et des patients traités par placebo, respectivement. Alors que la majorité des patients (76 %) ont été maintenues à 20 mg ou 40 mg/jour de citalopram pendant la plus grande partie de l'étude, certains patients ont reçu 60 mg/jour, tandis que quelques patients ont été maintenus sur moins de 20 mg/jour.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

Citalopram est un mélange racémique avec le S (+) énantiomère médiation des effets pharmacologiques. Le R (-) énantiomère contribue peu à l'activité de citalopram.

Expériences In Vitro

a) NEURONALE de la recapture de la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine

Le principal effet pharmacologique de citalopram est l'inhibition de la 5-HT reuptake mécanisme. Citalopram a été montré à inhiber l'absorption de la 5-HT en lapin plaquettes sanguines, avec un IC₅₀ 14 nm De même, le médicament inhibe l'absorption de la 5-HT au cerveau du rat synaptosomal préparatifs.

La fréquentation des ³H Amines en Rat Brain Synaptosomes IC₅₀ nm

| | 5-HT | NE | DA | NE/ 5-HT |
|----------------------|------|------|---------|------------------------|
| citalopram | 1,8 | 8800 | 41000 | Infothèques No 4889 |
| demethylcitalopram | 7,4 | 780 | 26000 | 105 |
| didemethylcitalopram | 24 | 1500 | 12000 | 63 |
| citalopram-N-oxyde | 56 | 3200 | >100000 | 57 |

Les données indiquent que citalopram est un puissant et précis l'absorption de la 5-HT inhibiteur avec aucune activité sur neuronale du recaptage de la noradrénaline (NA) ou la dopamine (DA).

Les métabolites du citalopram sont également inhibiteurs spécifiques de 5-HT reuptake, quoique moins actif que les parents sur la drogue.

Le rapport entre les concentrations inhibant la in vitro d'absorption NE et 5-HT déterminer la sélectivité d'un SSRI. Selon ce critère citalopram est très sélective SSRI.

b) l'effet de neurotransmetteur récepteurs

Citalopram est nulle ou très faible affinité pour une série de récepteurs dont 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopamine D₁ et D₂ récepteurs, α_1 -, α_2 -, β -adrenorecepteurs, de l'histamine H₁, des récepteurs muscariniques cholinergiques, benzodiazépines, et récepteurs opioïdes.

Une série de tests in vitro d'organes isolés ainsi que fonctionnel essais in vivo ont confirmé l'absence d'affinité du récepteur.

Effets comportementaux

Dans le cadre d'un "comportement désespoir paradigme", la souris, formés à nager dans un bocal en verre, éventuellement exposition l'immobilité. Ce comportement est dose-dépendante a infirmé par citalopram.

Le 5-HT précurseurs, de tryptophane et de 5-HTP, induire chez la souris et le rat la 5-HT, syndrome caractérisé par le tremblement des membres, l'hyperactivité, démarche anormale, lordose, et enlèvement des pattes arrière. Citalopram potentialisé ces manifestations comportementales. Le déméthylé représentent au total, didemethyl et N-oxyde métabolites étaient moins puissant que les parents sur la drogue.

La caractéristique tête bouge, induite par un traitement en association avec un IMAO et de 5-HTP, étaient potentialisé par citalopram. Toutefois, la tête bouge induite par quipazine, un direct 5-HT mimétique, n'ont pas été affectées par citalopram, indiquant que le médicament n'a aucun anti-5-HT activité.

Bien que citalopram n'a aucune activité antinociceptive *per se*, elle a potentialisé l'effet antinociceptive de morphine. Dans un renfort alimentaire paradigme, livré dans le cadre d'un calendrier multiples, le citalopram n'affectent pas le répondant de pigeons mais potentialisé le 5-HTP-induite diminution de répondre.

Chez le rat, le citalopram n'est pas de nature à faciliter l'auto-stimulation, n'a pas se substituer à d-amphétamine, d-LSD, ou 8-OHDPAT dans une drogue discrimination paradigme et n'a pas augmenté la consommation d'éthanol dans l'essence à l'éthanol/eau préférence test. Dans la seconde expérience, le citalopram a effectivement diminué la consommation d'éthanol. Ces expériences indiquent que citalopram serait pas abusé et n'est pas susceptible d'entraîner la dépendance.

Citalopram avait un léger effet protecteur contre les électrochocs maximale induite par des convulsions, isoniazide-induite des convulsions et audiogènes saisie. Cependant, dans les études sur la toxicité des convulsions ont été observés à de très hauts niveaux plasmatiques de citalopram (voir toxicologie).

Effets cardio-vasculaires

Citalopram bloqué hétérologues HERG médiée courants transfectées de cellules d'ovaire de hamster chinois avec une CI50 de 4µm

Soucieux de chiens, dose orale unique de 5 mg/kg de citalopram causé fluctuation prononcée de la pression sanguine et du rythme cardiaque. 10 Mg/kg dose causé une tachycardie et une pression sanguine. L'ECG n'a pas été modifié.

Dans les chats anesthésiés, doses orales uniques de 35 mg/kg ont diminué les paramètres suivants : pression artérielle moyenne, ventriculaire gauche pression télédiastolique, la contractilité cardiaque, performances, Volume de course et le débit cardiaque. Résistance périphérique a été augmenté. Anomalies de l'ECG inclus les modifications dans la conduction, les changements de rythme et de T-wave inversion dans 2 des 6 chats.

D'autres effets cardiovasculaires du citalopram et le métabolite sont décrites sous TOXICOLOGIE.

Pharmacocinétique chez des animaux

Absorption

La cinétique de citalopram chez la souris, le rat et le chien se caractérisent par absorption rapide, avec Tmax allant de 0,5 à 4 heures. Contrairement à l'homme, réduit la biodisponibilité systémique en raison d'un effet de premier passage hépatique a été démontré chez l'animal.

Distribution

Analyse des données pharmacocinétiques de dose unique données i.v suggère deux compartiments caractéristiques de la distribution. Niveaux élevés de toxicomanie et demethylated métabolites ont été trouvés dans les poumons, le foie et les reins et niveau inférieur dans le cœur et le cerveau. Citalopram et le déméthylé métabolites ont été montrées à la barrière placentaire et ont été excrétés dans de petites quantités dans le lait.

La liaison aux protéines plasmatiques citalopram a été estimé à 70 à 80 %. Les protéines de liaison(s) n'a pas été identifié.

Tant chez les souris et les chiens, les concentrations tissulaires des parents sur la drogue ainsi que ceux des métabolites demethylated augmente avec l'augmentation des doses, mais pas nécessairement à une liée à la dose.

Niveaux du didemethylated métabolites étaient plus élevés chez les chiens que chez la souris par rapport à la drogue mère, résultant dans de petites citalopram/didemethylcitalopram ratios dans le chien, en particulier dans le cœur et les reins.

Métabolisme

Il n'y a pas de grandes différences qualitatives dans le métabolisme du citalopram entre les animaux et l'homme. Citalopram est métabolisé à demethylcitalopram, didemethylcitalopram, citalopram-Noxide et deaminated l'acide propionique.

Demethylcitalopram didemethylcitalopram et niveaux sont les plus influents dans la souris, le rat et dogthan chez l'homme.

Élimination

Élimination de citalopram après une dose unique est rapide, la demi-vie allant de 1,5 à 2 heures dans la souris à 3,5 - 8 heures dans le dog. Chez le chien, la demi-vie est prolongée avec des doses croissantes dues à la saturation du métabolisme de premier passage.

Après l'administration de ¹⁴C-étiquetés citalopram chez le rat à la dose de 20 mg/kg, approximativement égales, de la dose sont excrétés dans les urines et les fèces, avec récupération totale étant d'environ 80 %.

Toxicocinétique

Les concentrations plasmatiques ont été déterminées dans plusieurs la toxicité à long terme des études. Le tableau ci-dessous résume les résultats de certaines de ces études.

| Espèces | Étude | Dose mg/kg | CT ^a ng/mL | DCT ^b ng/mL | DDCT ^c ng/mL |
|------------------------|------------------------------|------------|----------------------------|------------------------|-------------------------|
| Rat^d | 12-mois tox po (diète) | 32 | Hommes 330 Femmes 334 | 474 391 | 246 204 |
| | | 60 | Hommes 690 femmes 826 | 989 862 | 497 290 |
| | | 120 | Hommes 1163 Femmes 1286 | 1947 1655 | 758 577 |
| Dog^e | 12-mois tox po (en gélules) | 1 | 19 | 22 | 95 |
| | | 3 | 350 | 170 | 314 |
| | | 8 | 1218 | 586 | 574 |
| homme | plusieurs dose po 6 semaines | 0,3 | 39 | 13 | 3,7 |
| | | 0,6 | 83 | 28 | 5,2 |
| | | 0,9 | 121 | 41 | 6,3 |

a : citalopram; b: demethylcitalopram; c: didemethylcitalopram; d: valeur moyenne à la semaine 52;

e : 2 heures disparaissait la semaine 52 (1 et 3 mg/kg groupes de dose), semaine 57 (8 mg/kg dose groupe).

Les données indiquent que les concentrations plasmatiques de citalopram, ainsi que ceux des métabolites déméthylé, sont considérablement plus élevés chez les animaux que chez l'homme. Le environ 0,9 mg/kg dose chez l'homme correspond à la plus forte dose recommandée (60 mg/jour). Les taux plasmatiques de la drogue mère, vu chez le rat et le chien à des doses les plus élevées, sont environ 10 fois plus élevé chez les animaux que chez l'homme, tandis que les niveaux des métabolites didemethyl sont près de 100 fois plus élevée. Chez le rat, un NOEL (aucun effet observable) n'a pas pu être créé dans le cadre de la présente étude; à la faible dose minime vacuolisation des hépatocytes avec infiltration adipeuse et la mousse cellule accumulation dans les poumons ont été noté. Les modifications ont été réversibles. Chez le chien, le NOEL était de 3 mg/kg.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La LD₅₀ valeurs de citalopram variait entre 900-1700 mg/kg après administration orale et 38- 74 mg/kg après administration intraveineuse. Toutefois, une certaine mortalité a également vu dans les 400-600 mg/kg plage de dose, indiquant un plat très courbe dose-réponse concernant la mortalité. Les signes de toxicité étaient sédation et tremblements, convulsions tandis que se sont produites à des doses proches de ou au-dessus de la LD₅₀ valeurs .

LD₅₀ valeurs chez la souris et le rat (mg/kg de poids corporel)

| Espèces | sexe | Voie d'administration rendre compte | | | | |
|-----------|---------|----------------------------------------|-----------|----------|------------|------|
| | | i.v | p. o | i.p. | i.c. | i.m |
| la souris | Mâle | 72 ± 9 | 1140± 190 | 220 ± 9 | 534 ± 71 | >400 |
| | Femelle | 74 ± 10 | 900 ± 120 | 207 ± 20 | - | - |
| Rat | Mâle | 40± 4 | 1710± 292 | 157± 27 | 1950 ± 364 | >400 |
| | Femelle | 38± 7 | 1426± 554 | 133± 17 | - | - |

Un certain nombre d'études de toxicité à dose unique ont été menées chez le chien à enquêter sur le potentiel toxicité cardiovasculaire de citalopram. Dans ces études, cardiotoxicité n'a été observé, mais tonic-cloniques convulsions ont été observés après l'administration orale de 20 à 40 mg/kg, ainsi que après perfusion intraveineuse lente de 20-24 mg/kg. Critique la concentration plasmatique de convulsions était d'environ 1950 ng/mL.

La toxicité à long terme

Études toxicologiques, y compris dose quotidienne pour des périodes allant jusqu'à 26 semaines chez la souris et de 52 semaines chez des rats et des chiens, ont été effectués. Suivi des taux plasmatiques de la sécurité à long terme des études documentées que les animaux ont été exposés à moyenne citalopram des niveaux allant jusqu'à environ 1200 ng/mL (des chiens et des rats) et 2900 ng/mL (souris), ainsi que des niveaux de demethylcitalopram [jusqu'à 1800 ng/mL (rats), à 600 ng/mL (chiens), 1150 ng/mL (mice)] et didemethylcitalopram [jusqu'à environ 650 ng/mL (rats), à 600 ng/mL (chiens), à 300 ng/mL (mice)].

Hormis les comportements et caractéristiques fonctionnelles des exagérés 5-HT stimulation (p. ex., l'hyperactivité, les tremblements, rigidité queue, mydriase, réduit la consommation de denrées alimentaires, et une diminution de la prise de poids), deux associés au traitement et conclusions ont été démontrés chez les rongeurs, à savoir infiltration adipeuse du foie et lipidosis (vacuolisation des lymphocytes). Les deux conclusions ont été réversibles. En outre, dégénérescence rétinienne et une atrophie testiculaire ont aussi été observés chez le rat.

Chez les chiens, deux effets liés au traitement ont été trouvés. Premièrement, des convulsions et la mort lorsque les concentrations plasmatiques citalopram niveaux dépassé 1950 ng/mL (p. o. ou i.v.). Deuxièmement, fatal arythmies ventriculaires combinée à niveaux élevés du didemethyl métabolite (environ 300 ng/ml) et citalopram (environ 1950 ng/mL) ont été observées après perfusion intraveineuse.

La stéatose hépatique Infiltration chez les rongeurs

Infiltration adipeuse dans le foie a été observée pour la première fois dans un 3-mois gavage étude chez les rats donné 8-32 mg/kg/jour de citalopram. Cette administration a abouti à reliés à la dose, la stéatose hépatique infiltration dans tous les rats mâles, mais pas de la femelle du rat à l'une quelconque des doses. L'infiltration adipeuse chez le rat mâle a également été observée dans 4-semaine étude, toutefois, seulement à considérablement plus fortes doses (> 160 mg/kg). De rats femelles seulement minime infiltration adipeuse a été vu dans un 200 mg/kg/jour dose.

Lipidosis (phospholipides) chez les rongeurs

Une phospholipidose, qui a été vu chez les rongeurs, est une accumulation anormale des phospholipides dans les cellules phagocytaires et cellules qui catabolize biomembranes, tels qu'un infiltrat pulmonaire macrophages alvéolaires et leucocytes circulants (surtout les lymphocytes).

Une phospholipidose développé chez les rats recevant citalopram à des doses quotidiennes de 120 mg/kg et légère vacuolisation des lymphocytes périphériques a été observée chez la souris à des doses quotidiennes de 100 mg/kg, dans le 52-semaine et 26-semaine études, respectivement. Les deux conditions ont été réversibles dans les 3 à 4 semaines.

Dégénérescence rétinienne/atrophie chez le rat

Étude de carcinogénicité chez le rat, une légère hausse, liée à la dose, augmentation de la lentille l'opacité a été observée, affectant les hommes seulement. En outre, une augmentation de l'incidence, la sévérité de dégénérescence rétinienne/atrophie a été vu dans la dose la plus élevée (80 mg/kg/jour). L'incidence est plus élevée chez les femelles, cependant, plus de femmes que d'hommes rats a survécu à l'étude. Il a été conclu par un médecin légiste indépendant que les altérations rétiniennes ont été vraisemblablement lié à induite par le médicament contraction pupillaire dilatation (mydriase) qui ont augmenté le risque de lésions de la rétine dans le déjà sensibles à la lumière rat albinos.

Une atrophie testiculaire chez le rat

Dans la 52-semaine rat étude de toxicité, atrophie testiculaire a été vu au 60 et 120 mg/kg/jour de doses citalopram.

Des convulsions et la mort chez les chiens

Études de toxicité chez le chien a montré que citalopram administration conduit à fatale arythmies ventriculaires. En conséquence, des études ont été menées en vue d'élucider le mécanisme de cet effet et de déterminer sa pertinence pour les humains.

Les études ont montré que :

- i.v perfusion de citalopram, à la dose de 20 mg/kg, ont conduit à des convulsions. Les taux sanguins de citalopram étaient 1950 ng/ml à cette dose. En présence de diazépam, également administrée par perfusion intraveineuse, des doses plus élevées de citalopram pourrait être perfusé, à savoir jusqu'à 70 mg/kg (6800 ng/ml).
- Perfusion intraveineuse du métabolite didemethyl de citalopram causé allongement de l'intervalle QT dans un intervalle de doses allant de 5 à 22 mg/kg. Les concentrations

sanguines du métabolite était de 300 ng/ml à 5 mg/kg dose. L'allongement de l'intervalle QT est dose-dépendante.

- Lorsque citalopram, 20 mg/kg, et didemethylcitalopram, 5 mg/kg, ont été perfusé concomitamment (en présence de diazépam afin d'empêcher des convulsions), 5 des 9 chiens morts à cause de la fibrillation ventriculaire. À ces doses, les concentrations plasmatiques de citalopram et didemethylcitalopram étaient 1950 ng/ml et 300 ng/ml respectivement.

Comme indiqué dans le tableau ci-dessous, il y a une différence importante dans les taux plasmatiques du citalopram et de son métabolite chez les chiens et les humains à la recommandé doses thérapeutiques.

| Traitement | Chien fibrillation ventriculaire | Patients à l'état d'équilibre après un 60 mg/jour de dose citalopram |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Citalopram, 20 mg/kg | 1950 ng/mL | 121 ng/mL |
| Plus Didemethylcitalopram, 5mg/kg | 300 ng/mL | 6,3 ng/mL |

Toxicité pour la Reproduction

Citalopram n'affectent pas les performances de reproduction chez le rat à des doses jusqu'à 16 mg/kg/jour (mâles) et 32 mg/kg/jour (femelles).

Dans les études de tératogenèse chez le rat, des effets ont été observés dans les conceptuses à des doses qui étaient toxiques pour les barrages. Faible toxicité pour le développement a été mis en évidence à 32 mg/kg/jour: se manifeste comme une faible incidence des résorptions, légèrement réduit et fœtal pup les masses, et les petits retards réversible de l'ossification et le développement postnatal.

Chez le lapin, la posologie de 4,8 mg/kg/jour et au-dessus étaient toxiques pour les barrages, et 16 mg/kg/jour et ci-dessus avaient causé des décès. Il n'y avait pas d'effets de développement de l'embryon et du fœtus à la dose la plus élevée qui puisse être évalué (16 mg/kg/jour).

Dans un rat embryon fœtal/étude de développement, l'administration par voie orale citalopram (32, 56 ou 112 mg/kg/jour) pour les femelles gravides durant la période d'organogenèse s'est traduite par une diminution embryon/croissance fœtale et la survie et une augmentation de l'incidence des anomalies fœtales (y compris les troubles cardiovasculaires et défauts squelettiques) à la dose la plus élevée, qui est d'environ 18 fois la MRHD de 60 mg/jour sur la surface corporelle (mg/m²) base. Cette dose était également associé à toxicité maternelle (signes cliniques, diminué gain de poids corporel). Le développement, aucun effet dose de 56 mg/kg/jour est environ 9 fois la MRHD en mg/m². Dans un deuxième embryon/fœtus étude sur le développement des rats a mené à des doses comparables, aucune augmentation des anomalies fœtales ont été observés.

Dans une étude menée sur les lapins, pas d'effets indésirables sur embryon/développement fœtal a été observée à des doses allant jusqu'à 16 mg/kg/jour, soit environ 5 fois la MRHD en mg/m². Ainsi, effet tératogène n'a été observé à des doses materno-toxiques dose dans un développement embryo-fœtal étude dans les rats, mais qui n'ont pas confirmé dans une deuxième étude sur le rat ou le lapin.

Chez des rats femelles traitées avec citalopram (4,8, 12,8, ou 32 mg/kg/jour) à partir de fin de gestation par le sevrage, progéniture accrue la mortalité durant les 4 premiers jours après la naissance et la persistance des descendants retard de croissance ont été observés à la dose la plus élevée, qui est environ 5 fois la MRHD sur un mg/m². La dose sans effet de 12,8 mg/kg/jour est environ 2 fois la MRHD sur un mg/m². Effets similaires sur la descendance mortalité et de croissance ont été observés lors des barrages ont été traités pendant toute la gestation et début de lactation à des doses \geq 24 mg/kg/jour, soit environ 4 fois la MRHD sur un mg/m². Un effet dose n'était pas déterminé dans le cadre de cette étude.

Fertilité :

Les données animales ont montré que citalopram induit une réduction de l'indice de fertilité et grossesse, réduction en nombre dans l'implantation et de spermatozoïdes anormaux à exposition bien au-delà de l'exposition humaine.

Potentiel mutagène

Citalopram n'ont pas activité mutagène dans la plupart des tests in vitro (test d'Ames Salmonella assay; chromosome aberration assay sur les cultures de lymphocytes humains; essai de mutation génétique dans cultivé lymphome de souris L5178Y) et tests in vivo (test du micronoyau; synthèse non programmée de l'ADN). Toutefois, le citalopram est mutagène dans certaines études in vitro (test d'Ames Salmonella assay et hamster chinois cellule poumon assay).

Carcinogénicité

Citalopram n'a pas montré de potentiel carcinogène chez la souris à des doses quotidiennes de 40-240 mg/kg (1,5 ans) et chez des rats à 8-80 mg/kg (2 ans). Il y a eu une augmentation de l'incidence du petit intestin carcinome chez les rats traités avec 8 et 24 mg/kg/jour de citalopram mais pas chez les rats traités avec 80 mg/kg/jour dose.

RÉFÉRENCES

LES ESSAIS PRÉCLINIQUES/IN VITRO

1. Hyttel J, Arnt J, Sanchez C. la pharmacologie de citalopram. Rev Contemp Pharmacother 1995; 6:271-285.
2. Skjelbo E, Brosen K. inhibiteurs du métabolisme imipramine de foie humain mirosomes. Br J Clin pharmac 1992; 34: 256-261.

CLINIQUE/EXAMENS

1. Ahlfors UG, Elovaara S, Sharma P, et al. Clinique Etude multicentrique de citalopram comparé double-aveuglément avec mianserin de patients déprimés en Finlande. Nord Psykiatr Tidsskr 1988; 42 (3): 201-210.
2. Andersen J, Bech P, Benjaminsen S, et al. Citalopram : effet clinique profil en comparaison avec la clomipramine. Contrôlé par une étude multicentrique. Psychopharmacologie 1986; 90:131-138.
3. Baldwin D, Johnson FN. La tolérance et la sécurité de citalopram. Rev Contemp Pharmacother 1995; 6:315-325.
4. Baumann P. pharmacocinétiques et pharmacodynamiques relation des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Clin Pharmacokinet 1996; 31 (6): 444-469.
5. Baumann P, une souche tamponnée, Montaldi S, et al. Un double aveugle, contrôlée versus placebo, étude de citalopram avec et sans lithium dans le traitement de la thérapie-dépressif résistant aux patients : une clinique, pharmacocinétiques et pharmacogenetic enquête. J Clin Psychopharmacol 1996; 16 (4): 307-314.
6. Bertilsson L, Dahl M-L. La drogue polymorphes oxydation : l'utilité pour le traitement des troubles psychiatriques. Médicaments du SNC 1996; 5 (3): 200-223.
7. Bouchard JM, Delaunay J, Delisle JP, et al. Citalopram versus maprotiline : une clinique contrôlé essai multicentrique de patients déprimés. Acta Psychiatr Scand 1987; 76: 583-592.

8. Christensen P, Thomsen HY, Pedersen OL, et al. Orthostatique côté effets de la clomipramine et citalopram pendant le traitement de la dépression. *Psychopharmacologie* 1985; 86: 383-385.
9. De Wilde J, Mertens C, Ø KF, et al. Citalopram versus mianserin. UN contrôlé, en double aveugle chez les patients déprimés. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 72: 89-96.
10. Fuglum E, Rosenberg C, Damsbo N, et al. Dépistage et treting appuyée les patients. Une comparaison des deux contrôlée citalopram procès partout paramètres du traitement : les patients hospitalisés vs les patients traités par leurs médecins de famille. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94 (1): 18-25.
11. Gottfries CG. Expérience scandinave avec citalopram chez les personnes âgées. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11 (Suppl 1): 41-44.
12. UN Gravem Amthor, KF, origine C, et al. Un double-aveugle de comparaison citalopram (Lu 10-171) et l'amitriptyline de patients déprimés. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 75: 478-486.
13. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, et al. Les interactions médicamenteuses avec les nouveaux antidpressants : Rôle des humains cytochromes P450, *J Clin Psychiatr* 1988; 59 (Suppl 15): 19-27.
14. Haffmans PMJ, Timmerman L, Hoogduin CAL, et al. L'efficacité et la tolérabilité du citalopram en comparaison avec la fluvoxamine, appuyée non hospitalisés : un double-aveugle étude multicentrique. *Int Clin Phsychofarmacol* 1996; 11 (3): 157-164.
15. Jeppesen U, gramme LF, Vistisen K, et al. Inhibition dose-dépendante du cytochrome CYP1A2, CYP2C19 et du CYP2D6 par citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51 (1): 73-78.
16. Møller SE, de Beurs P, Timmerman L, et al. Le Plasma le tryptophane et tyrosine ratios concurrentes d'acides aminés par rapport à antidépresseur réponse à citalopram et maprotiline. Une étude préliminaire. *Psychopharmacologie* 1986; 88: 96-100.

17. Montgomery SA, Rasmussen JGC, Lyby K, et al. Relation dose-réponse de citalopram 20 mg, le citalopram 40 mg et le placebo dans le traitement de dépression modérée ou grave. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 6 (Suppl 5): 65-70.
18. Montgomery SA, Rasmussen JGC. Citalopram 20 mg, le Citalopram 40 mg et le placebo dans la prévention d'une rechute de la dépression majeure. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 6 (Suppl 5): 71-73.
19. Montgomery SA, Rasmussen JGC, Tanghøj P. 24 semaines de l'étude de 20 mg citalopram, 40 mg citalopram, et un placebo dans la prévention d'une rechute de la dépression majeure. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 8: 181-188.
20. Montgomery SA, Pedersen V, Taghøj, et al. Le schéma posologique optimal pour citalopram - une méta-analyse de neuf études contrôlées contre placebo. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9 (Suppl 1): 35-40.
21. Le juge Muldoon C. L'innocuité et la tolérabilité du citalopram. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11 (Suppl 1): 35-40.
22. Neuvonen PJ, Pohjola-Sintonen S, Tacke U, et al. Cinq cas mortels de syndrome sérotoninergique après moclobemide-citalopram ou moclobémide-la clomipramine surdoses. *The Lancet* 1993; 342: 1419.
23. Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, et al. Une étude multicentrique contrôlée étude clinique du citalopram et placebo chez les personnes âgées déprimées patients avec et sans démence concomitante. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86: 138-145.
24. Östrom M, Eriksson A, Thorson J, et al surdose fatale avec citalopram. *The Lancet* 1996; 348: 339-340.
25. Patris M, Bouchard J-M, Bougerol T, et al. Citalopram versus la fluoxétine : un double-aveugle, contrôlé, multicentrique, essai de phase III chez des patients avec unipolaire dépression majeure traités dans la pratique générale. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11 (2): 129-136.

26. Priskorn M, Sidhu JS, Larsen F et coll. enquête de doses multiples citalopram sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la warfarine racémique. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 199-202.
27. Robert Ph, Montgomery SA. Citalopram en doses de 20-60 mg est efficace dans la dépression la prévention de la rechute : une étude contrôlée contre placebo d'une 6 mois d'étude. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10 (Suppl 1): 29-35.
28. Rosenberg C, Dambo N, Fuglum E, et al. Citalopram et l'imipramine dans le traitement de patients dépressifs dans la pratique générale. Nordique une étude clinique multicentrique. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9 (suppl 1): 41-48.
29. Timmerman L, de Beurs P, Tan BK, et al. Un double-aveugle essai clinique comparatif de citalopram vs maprotiline dans hospitalisés patients déprimés. *En Clin Psychopharmacol* 1987; 2: 239-253.
30. Timmerman L, Haffmans PMJ, Hoogduin CAL, et al. Citalopram en dépression majeure : une étude comparative de la fluvoxamine, résultats préliminaires. De : Beigel A, Lopez JJ, Costa e Silva JA, dir. passé présent et futur de la psychiatrie, IX Congrès mondial de psychiatrie, Volume II, Rio de Janeiro, Brésil, juin 6-12, 1993. *Monde scientifique*, Londres, 1994; 982-986.
31. Von Moltke L. L et al. Citalopram et desmethylcitalopram in vitro : cytochromes humaines médiation transformation et cytochrome effets inhibiteurs. *Biol Psychiatry* 1999; 46 (6): 839-849.
32. Witchel H. J. et al. Actions inhibitrices de la sérotonine re-absorption inhibiteur citalopram sur HERG et ventriculaire L-type calcium courants. *FEBS lettres* 2002, 512:59-66.
33. Monographie du produit, le Celexa[®], Contrôle n° 167268, Lundbeck Canada Inc. , Montréal (Québec), Canada H2Y 1N9, Date de révision : Décembre 02 2013.

34. Monographie du produit, l'IPG-Citalopram, Commande n° 171739, International des produits pharmaceutiques génériques Ltd., Ottawa (Ontario), Canada K2E 7Z7, la Date de révision : Février 12 2014.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

PARTIE III : INFORMATION DU CONSOMMATEUR

Pr NAT-CITALOPRAM

Citalopram comprimés, USP

Cette notice est la partie III d'un trois-partie "Produit Monographie" publiée lorsque NAT-Citalopram a été approuvé pour la vente au Canada et est conçu spécifiquement pour les consommateurs. Veuillez lire ces informations avant de commencer à prendre votre médicament. Garder la notice alors que vous êtes en tenant NAT-Citalopram comme vous voulez peut-être le lire à nouveau. Ce dépliant est un résumé et ne vous dira pas tout à propos de NAT-Citalopram. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions au sujet de la drogue. Toujours garder médicaments hors de portée des enfants.

SUR CE MÉDICAMENT

Ce que le médicament est utilisé pour :

NAT-Citalopram a été prescrit par votre médecin pour soulager les symptômes de la dépression. Le traitement avec ces types de médicaments est la plus sûre et efficace lorsque vous et votre médecin avez une bonne communication sur la façon dont vous vous sentez.

Ce qu'il fait :

NAT-Citalopram appartient à un groupe de médicaments appelés antidépresseurs, plus précisément à la famille des médicaments appelés SSRI (Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine).

La fonction NAT-Citalopram est pensé pour travailler en augmentant les niveaux d'une substance chimique dans le cerveau appelée la sérotonine (5-hydroxytryptamine).

Quand il ne doit pas être utilisé :

- Ne pas utiliser de NAT-Citalopram en même temps que le pimozide.
- Ne pas utiliser de NAT-Citalopram si vous êtes actuellement ou avez pris récemment inhibiteurs de la monoamine oxydase antidépresseurs (par exemple la sélégiline, moclobemide)
- Ne prenez pas NAT-Citalopram si vous êtes allergique à elle, ou à l'un des composants de la formulation (pour la liste des ingrédients voir ci-dessous).
- Arrêter de prendre NAT-Citalopram et contactez immédiatement votre médecin si vous présentez une réaction allergique ou des graves effets secondaires.

- Ne pas utiliser de NAT-Citalopram si vous avez été diagnostiqué avec une malformation congénitale syndrome du QT long

Ce que l'ingrédient médicinal est :

Citalopram bromhydrate

Ce que les ingrédients non médicinaux sont :

Amidon de maïs, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, glycérol, crospovidone, stéarate de magnésium, de l'hypromellose, du Macroglol 4000 et titane.

Carbonique

Quelles formes posologiques il s'agit de :

NAT-Citalopram comprimés disponibles comme 10 mg en flacons et 20 mg ou 40 mg comprimés sous plaquettes thermoformées, bouteilles,

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

Le traitement avec ces types de médicaments est la plus sûre et efficace lorsque vous et votre médecin avez une bonne communication sur la façon dont vous vous sentez.

NAT-Citalopram est ne pas utiliser chez les enfants de moins de 18 ans.

Nouvelle ou aggravée problèmes affectifs ou comportementaux

En particulier dans les premières semaines ou lorsque des doses sont ajustés, un petit nombre de patients prenant ce type de médicaments peuvent se sentir pire au lieu de l'améliorer. Ils peuvent l'expérience nouvelle ou aggravée sentiments d'agitation, des sentiments d'hostilité ou d'anxiété, impulsivité ou réflexions sur le suicide, l'automutilation ou nuire à d'autres. Pensées suicidaires et d'actions peut se produire dans n'importe quel groupe d'âge, mais peut-être plus probable chez les patients de 18 à 24 ans. Si cela doit arriver à vous, ou à ceux de vos soins **consulter immédiatement votre médecin** . Observation étroite par un médecin est nécessaire dans cette situation. **N'interrompez pas votre médicament sur votre propre.**

Vous avez peut-être plus susceptibles de penser comme cela si vous avez déjà eu des idées de nuire à vous-même.

Peut-être trouverez-vous utile de dire à un parent ou un proche ami que vous êtes déprimé ou avez une anxiété

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Trouble, et demandez-leur de lire cette notice. Vous pouvez leur demander de vous dire s'ils pensent que la dépression ou l'anxiété s'aggrave, ou s'ils sont inquiets à propos des changements dans votre comportement.

Effets sur la grossesse et les nouveau-nés

Si vous êtes déjà prise/utilisation NAT-Citalopram et viens de découvrir que vous êtes enceinte, vous devez en parler à votre médecin immédiatement. Vous devriez également parler à votre médecin si vous envisagez de devenir enceinte.

Complications possibles à la naissance (de tout nouveaux antidépresseurs, y compris NAT-Citalopram):

Post-commercialisation rapports indiquent que certains nouveau-nés dont la mère a pris un SSRI (inhibiteur sélectif de reuptake de sérotonine) tels que NAT-Citalopram ou les nouveaux antidépresseurs durant la grossesse ont développé les complications à la naissance nécessitant une hospitalisation prolongée, assistance respiratoire et le tube d'alimentation. Symptômes signalés comprennent: alimentation et/ou des difficultés respiratoires, des convulsions, tendue ou trop détendue muscles, commotionné et constante pleurer. Dans la plupart des cas, les plus récents antidépresseur a été prise au cours du troisième trimestre de la grossesse. Ces symptômes sont compatibles avec l'une ou l'autre un effet négatif direct de l'antidépresseur sur le bébé, ou, éventuellement, un syndrome interruption causée par retrait soudain de la drogue. Ces symptômes normalement résoudre avec le temps. Toutefois, si votre bébé a un de ces symptômes, contactez votre médecin dès que vous le pouvez.

L'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN) et plus récents antidépresseurs :

Information préliminaire suggère que l'utilisation de SSRI pendant la deuxième moitié de la grossesse peut être associée à une augmentation du taux d'une grave affection pulmonaire appelée l'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN) qui entraîne des difficultés respiratoires chez les nouveau-nés peu après la naissance. D'après cette étude, les bébés nés avec cette condition étaient 6 fois plus susceptibles de bébés en bonne santé pour avoir été exposés aux SSRI. Dans la population générale, HTAPPN est connu pour se produire à un rythme d'environ 1-2 pour 1000 nouveau-nés.

Si vous êtes enceinte et en tenant un SSRI, ou d'autres plus récents antidépresseur, vous devriez discuter des risques et des avantages des différentes options de traitement avec votre médecin. Il est très important que Vous n'arrêtez pas de

prendre ces médicaments sans consulter d'abord votre médecin.

Risque de fractures osseuses :

Prenant Citalopram peut augmenter votre risque de briser un os si vous êtes âgé ou souffrent d'ostéoporose ou ont d'autres facteurs de risque majeurs pour briser un os. Vous devez prendre des précautions pour éviter les chutes en particulier si vous obtenez vertige ou pression artérielle basse.

Avant d'utiliser la fonction NAT-Citalopram, dites à votre Votre médecin ou votre pharmacien :

- Tous vos conditions médicales, y compris problèmes cardiaques, l'histoire des saisies, manicpressive maladie, maladie du foie ou des reins, diabète.
- Vous avez un trouble de la coagulation ou on vous a dit que vous avez de faibles les plaquettes.
- Si vous avez L'intervalle QT/QTc long ou l'histoire d'une famille de QT/QTc long.
- Si vous avez une histoire personnelle d'évanouissements.
- Si vous avez des antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque à <50 ans.
- Si vous avez l'électrolyte des perturbations (p. ex., Tension artérielle basse le potassium, le magnésium, le calcium ou niveaux) ou les conditions qui pourraient conduire à perturbations électrolytiques (p. ex., vomissements,
- La diarrhée, déshydratation)
- Si vous souffrez de glaucome ou augmentation de la pression de vos yeux.
- Si vous avez un trouble de l'alimentation ou suivent un régime strict.
- Si vous avez récemment eu des fractures osseuses ou ont dit vous avez l'ostéoporose ou des facteurs de risque de l'ostéoporose.
- Si vous êtes enceinte ou pensez être enceinte ou si vous allaitez.
- Les médicaments (sur ordonnance ou les médicaments obtenus sans ordonnance) qui vous prenez ou avez pris au cours des 14 derniers jours, en particulier inhibiteurs de la monoamine oxydase, pimozide, tout autres antidépresseurs, les triptans utilisé pour traiter la migraine, le lithium, le tramadol ou médicaments contenant le tryptophane.
- Vos habitudes d'alcool et /ou sur la rue la consommation de drogues.
- Toute naturelle ou produits à base d'herbes médicinales que vous prenez (p. ex. Le millepertuis).
- Si vous conduisez un véhicule ou effectuer tâches dangereuses pendant votre travail.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Grave les interactions médicamenteuses

Ne pas utiliser la fonction NAT-Citalopram si vous prenez Ou ont récemment été prises :

- Inhibiteurs de la monoamine oxydase inhibiteur (p. ex., phénelzine, tranlycypromine, moclobémide ou sélégiline)
- Pimozide
- Linezolid (un antibiotique)
- Bleu de méthylène (par voie intraveineuse)

La liste suivante comprend certains, mais pas tous, des médicaments qui peuvent augmenter le risque d'effets secondaires lors de la réception NAT-Citalopram. vous devriez vérifier avec votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament (sur ordonnance et sans ordonnance ou naturels/plantes) avec NATCitalopram.

D'autres médicaments qui peuvent interagir avec NAT Citalopram Inclure :

- Les médicaments pour traiter troubles du rythme cardiaque
- (Antiarythmiques)
- Antipsychotiques
- Les analgésiques opioïdes
- Médicaments pour traiter les infections
- Médicaments pour traiter la nausée et les vomissements
- Médicaments contre le Cancer
- L'asthme médicaments
- Diurétiques (pilules de l'eau)
- Carbamezepine
- Autres SSRI. par exemple, Ciprallex® (escitalopram)
- Ou tout autre antidépresseur (p. ex., l'imipramine, désipramine)
- Au Lithium
- Le tryptophane
- La cimétidine
- Les triptans (p. ex., sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan)
- Le fluconazole, kétoconazole, itraconazole
- L'érythromycine
- La warfarine
- Oméprazole
- Les produits à base de plantes comme le millepertuis

- Certains médicaments qui peuvent affecter la coagulation et accroître le saignement, comme par exemple les anticoagulants oraux (warfarine par ex, dabigatran), acide acétylsalicylique (par ex. L'aspirine) et d'autres non stéroïdiens anti inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène)
- Certains médicaments utilisés pour traiter la douleur, comme le fentanyl (utilisé en anesthésie ou pour traiter la douleur chronique), tramadol, tapentadol, la mépéridine, la méthadone, pentazocine.
- Certains médicaments utilisés pour traiter la toux, comme le dextrométhorphan.

Évitez de boire de l'alcool tout en tenant NATCitalopram

Médicaments de la classe que NAT-Citalopram appartient peut augmenter le risque d'un événement hémorragique tels que saignements de nez, des contusions et même la vie hémorragie mortelle. Ce qui est plus probable si vous avez des antécédents de troubles hémorragiques ou prennent d'autres médicaments connus pour affecter vos plaquettes.

Avec un traitement sérotonine chez les patients souffrant de diabète peut modifier contrôle glycémique (l'hypoglycémie et l'hyperglycémie).

Parlez-en à votre médecin tous les médicaments (sur ordonnance ou en vente libre) et les produits de santé naturels que vous utilisez ou que vous envisagez de prendre.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

- Il est important que vous prenez NATCitalopram exactement comme votre médecin vous l'a ordonné.
- Généralement, votre médecin vous prescrira 20 mg par jour, ce qui vous prendra une fois par jour de préférence au même moment chaque jour. Si vous êtes âgé, votre médecin peut vous prescrire une dose réduite. Cette dose peut être augmentée. Ne jamais modifier la dose de NAT-Citalopram que vous prenez, ou que quelqu'un dans votre garderie est prise à moins que votre médecin vous l'a dit. Instructions sur la posologie doit être suivie attentivement. Ne jamais dépasser la dose prescrite.
- Avalez les comprimés entiers avec un verre d'eau. Ne pas mâcher. NAT-Citalopram peut être pris avec ou sans nourriture.
- Vous devez continuer à prendre NATCitalopram même si vous ne vous sentez pas mieux, comme il peut prendre plusieurs semaines pour votre médicament au travail. Amélioration peut être que progressive.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

- Continuer à prendre NAT-Citalopram tant et aussi longtemps que votre médecin vous le recommande. Vous ne devez pas arrêter de prendre vos comprimés brusquement même si vous commencez à vous sentir mieux, à moins qu'on ne vous dise de le faire par votre médecin. Votre médecin peut vous demander de continuer à prendre NAT-Citalopram pendant plusieurs mois. Continuez à suivre les instructions de votre médecin.

Surdosage:

- Si vous avez pris accidentellement trop de NAT-Citalopram contactez votre médecin ou le régional Centre antipoison immédiatement, même si vous ne sentez pas malade. Si vous allez au médecin ou à l'hôpital, prendre le NAT-Citalopram conteneur avec vous.

En cas de surdose, contacter un praticien de la santé, le service d'urgence de l'hôpital régional ou centre antipoison immédiatement, même si il n'y a pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez la dose suivante comme prévu. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET QUOI FAIRE À LEUR SUJET

- NAT-Citalopram peut provoquer effets indésirables (effets indésirables). Ils peuvent inclure la fatigue, la sécheresse de la bouche, augmentation de la transpiration, tremblements (tremblements), des nausées, diarrhée, somnolence (envie de dormir), l'éjaculation troubles et infection des voies respiratoires supérieures.
- Contactez votre médecin avant d'arrêter ou de réduire la posologie de citalopram. Les symptômes tels qu'étourdissements, rêves anormaux, électrocution sensations, agitation, anxiété, indifférence affective, difficulté de concentration, maux de tête, migraine, tremblements (tremblements), nausées, vomissements, transpiration, ou d'autres symptômes peuvent survenir après l'arrêt ou la réduction de la posologie de citalopram. De tels symptômes peuvent également se produire si une dose a été omise. Ces symptômes disparaissent généralement sans avoir besoin de traitement. Avertissez immédiatement votre médecin si vous avez ces symptômes ou tout autre symptôme

inhabituel. Votre médecin peut ajuster la posologie de citalopram pour réduire les symptômes.

- Les effets secondaires sont souvent doux et peut disparaître après quelques jours. S'ils sont gênants ou persistante, ou si vous ressentez une autre inhabituel les effets secondaires tout en tenant le NAT-Citalopram, veuillez consulter votre médecin.
- Généralement NAT-Citalopram n'affecte pas votre capacité d'exécuter leurs activités normales. Cependant, vous ne devez pas conduire un véhicule ou à utiliser des machines jusqu'à ce que vous êtes raisonnablement certain que NAT-Citalopram n'affecte pas vous nuire.
- Post-commercialisation rapports indiquent que certains nouveau-nés dont la mère a pris un SSRI (inhibiteur sélectif de reuptake de sérotonine) tels que NAT-Citalopram ou les nouveaux antidépresseurs durant la grossesse ont développé les complications à la naissance nécessitant une hospitalisation prolongée, assistance respiratoire et le tube d'alimentation. Symptômes signalés comprennent: alimentation et/ou des difficultés respiratoires, des convulsions, tendue ou trop détendue muscles, commotionné et constante pleurer. Dans la plupart des cas, les plus récents antidépresseur a été prise au cours du troisième trimestre de la grossesse. Ces symptômes sont compatibles avec l'une ou l'autre un effet négatif direct de l'antidépresseur sur le bébé, ou, éventuellement, un syndrome interruption causée par retrait soudain de la drogue. Ces symptômes normalement résoudre avec le temps. Toutefois, si votre bébé a un de ces symptômes, contactez votre médecin dès que vous le pouvez.

Si vous êtes enceinte et en tenant un SSRI, ou d'autres plus récents antidépresseur, vous devriez discuter des risques et des avantages des différentes options de traitement avec votre médecin. Il est très important que vous n'arrêtez pas de prendre ces médicaments sans consulter d'abord votre médecin.

Si vous présentez des symptômes d'un éventuel trouble du rythme cardiaque, tels que des étourdissements, palpitations, évanouissement ou saisies, vous devez consulter immédiatement un médecin

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS ONT SOUVENT ET CE QUI A FAIRE A LEUR SUJET

| | | |
|-----------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Symptôme/ effet | Parler avec Votre médecin Ou Votre pharmacien | Arrêter de prendre La drogue et Rechercher Immédiate |
|-----------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS ONT SOUVENT ET CE QUI À FAIRE À LEUR SUJET | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------------------|
| | | Immédiatement | | Urgence Médicale L'assistance |
| | | Uniquement Si Sévère | Dans tous les Cas | |
| Image non compressée Lun | Faible Plaquettes: Ecchymoses ou inhabituel Purge de La peau ou d'autres domaines | | ✓ | |
| | Mania : Hyperactive comportement et Pensées | | ✓ | |
| Rare | Gastrointestinal purge : Vomissements Le sang ou Passant du sang Dans tabourets | | ✓ | |
| | Le glaucome : Augmenté Pression dans le Yeux, douleur à l'oeil et vision brouillée. | | ✓ | |
| | Faible teneur en sodium Niveau de Sang: Symptômes de Fatigue, Faiblesse, Confusion Combiné Avec quelques courbatures, Raide ou Non coordonnées Muscles | | | |
| | La sérotonine Syndrome: une combinaison Des symptômes, éventuellement Y compris : agitation, confusion, secousse soudaine et à-coups de Les muscles, fièvre élevée | | | |
| Très Rare | Foie Désordre : Les symptômes comprennent : Nausées, vomissements, perte d'appétit | | | ✓ |

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS ONT SOUVENT ET CE QUI À FAIRE À LEUR SUJET | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---|--|
| | Combiné Avec démangeaisons, Jaunissement des La peau ou Yeux, sombre URINE | | | |
| | Les saisies : Perte de conscience Avec incontrôlable Secouer ("ajuster") | | | |
| Voir Avertissements & Précautions | Akathisie : Sentiment agités et Impossible de s'asseoir ou se tenir toujours | | ✓ | |
| | Nouvelle ou Détériorée Émotionnel ou Comportement Problèmes | | | |
| Inconnu | Anormal Fréquence cardiaque ou Rythme, Palpitations, Évanouissement | | ✓ | |
| | Signes de Graves de la peau Réactions : Par ex., Stevens-Johnsons Syndrome SJS : (irritation de la peau, rougeur de la peau, Cloquage des lèvres, des yeux ou de la bouche, de la peau Peeling, accompagnée de fièvre, frissons, Maux de tête, toux, bodyaches) | | | |

Cette liste n'est pas une liste complète des effets indésirables. Si vous avez des effets imprévus pendant que vous prenez ce médicament, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Comment stocker IL

Comme tous les médicaments, tenir NAT-Citalopram hors de la portée et de la vue des enfants. Stockez vos comprimés à la température de la pièce (15 - 30°C), dans un endroit sec.

Conserver le récipient bien fermé.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Il y a une date de péremption sur l'étiquette. Ne pas utiliser le médicament après cette date.

Si votre médecin vous l'a dit d'arrêter de prendre votre médicament, vous devez retourner toute boîte de comprimés au pharmacien, sauf si votre médecin vous dit de les garder à la maison.

SOUVENEZ-VOUS : Ce médicament vous est exclusivement destiné. Seul un médecin peut prescrire, donc, ne jamais offrir à toute autre personne, même si leurs symptômes semblent être les mêmes que les vôtres.

RAPPORTS PRÉSUMÉS EFFETS INDÉSIRABLES

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

- **Rapport en ligne à**
www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- **Appelez sans frais au 1-866-234-2345**
- **Terminer un Canada Vigilance Reporting**
Forme et :
 - Télécopieur sans frais le 1-866 -678-6789.
 - Ou**
 - Courrier électronique à :
Canada Programme Vigilance
Santé Canada
Localisateur Postal 0701E
Ottawa, ON K1A 0K9

Franchissement payé les étiquettes, Canada Vigilance
Formulaire de rapport et la réaction indésirable
Directives pour l'établissement des rapports sont
disponibles sur le MedEffect™ Canada site Web à
www.healthcanada.gc.ca/medeffect .

REMARQUE : *Si vous avez besoin d'informations relatives à la gestion des effets secondaires contactez votre professionnel de la santé. Le Canada Vigilance Programme ne pas fournir des conseils médicaux*

PLUS D'INFORMATIONS

Pour plus d'informations, veuillez communiquer avec votre médecin, pharmacien ou autre professionnel de la santé.

Ce dépliant peut obtenir ainsi que la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Natco Pharma (Canada) Inc. par:

Téléphone : 1-800-296-9329,

Ce dépliant a été préparé par Natco Pharma (Canada) Inc., Mississauga, Ontario L5N 5R1.

Dernière révision : 25 mars 2014