

# **Monographie de produit**

**PrRAN™-CITALO**

**Comprimés de citalopram, USP**

**20 mg et 40 mg de citalopram  
(sous forme de bromhydrate de citalopram)**

**Antidépresseur**

**Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.  
126 East Drive  
Brampton, Ontario  
L6T 1C1**

**Date de révision:  
Le 1 février 2017**

**Numéro de contrôle: 201736**

**Marque de commerce RAN, propriété de Sun Pharmaceutical Industries Ltd.**

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	3
<b>RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT</b> .....	3
<b>INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE</b> .....	3
<b>CONTRE-INDICATIONS</b> .....	3
<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	4
<b>EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	12
<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	20
<b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	27
<b>SURDOSAGE</b> .....	29
<b>MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	31
<b>ENTREPOSAGE ET STABILITÉ</b> .....	33
<b>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	33
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	34
<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</b> .....	34
<b>ESSAIS CLINIQUES</b> .....	35
<b>PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE</b> .....	37
<b>TOXICOLOGIE</b> .....	41
<b>RÉFÉRENCES</b> .....	45
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	49

PrRAN™-CITALO  
Comprimés de citalopram, USP  
20 mg et 40 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate de citalopram)

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

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés/ 20 mg, 40 mg, sous forme de citalopram	Amidon de maïs, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, glycérol, crospovidone, stéarate magnésium, hypromellose, macrogol 4000 et dioxyde de titane

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

RAN-CITALO (bromhydrate de citalopram) est indiqué pour

- le soulagement des symptômes de la dépression.

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

#### **Gériatrie (≥65 ans) :**

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

#### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

Le citalopram n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association possible à des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation**).

### CONTRE-INDICATIONS

Patients présentant une hypersensibilité connue au bromhydrate de citalopram, à tout ingrédient entrant dans la préparation du médicament ou à tout composant de son conditionnement. Pour

obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **Formes posologiques, composition et conditionnement** de la monographie.

### **INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE**

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

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

### **PIMOZIDE**

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

### **ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT**

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

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **GÉNÉRALITÉS**

**ASSOCIATION POSSIBLE À DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION :**

### **Pédiatrie : Données provenant d'essais cliniques contrôlés par placebo**

- De récentes analyses des bases de données sur l'innocuité relatives aux essais cliniques contrôlés par placebo portant sur les ISRS et autres nouveaux antidépresseurs suggèrent que l'utilisation de ces médicaments chez les patients de moins de 18 ans peut être associée à des changements comportementaux et émotionnels, y compris un risque accru d'idéation et de comportement suicidaires par rapport au placebo.

- Le petit nombre de patients dans les bases de données d'essais cliniques et la variabilité des taux enregistrés dans les groupes placebo ne permettent pas de tirer des conclusions fiables quant à l'innocuité relative de ces médicaments.

### Adultes et pédiatrie : Données supplémentaires

- Lors d'essais cliniques et de programmes de pharmacovigilance sur les ISRS et autres antidépresseurs de nouvelle génération, autant en pédiatrie que chez les adultes, on a rapporté des graves événements indésirables de type agitation, en association à des actes d'automutilation ou à des comportements agressifs envers autrui. Ces effets indésirables de type agitation comprennent: akathisie, agitation, désinhibition, instabilité émotionnelle, hostilité, agressivité et dépersonnalisation. Dans certains cas, les événements se sont manifestés plusieurs semaines après le début du traitement.
- On préconise un suivi clinique rigoureux, quelque soit l'âge du patient, pour déceler l'apparition d'idées suicidaires ou d'autres indices de risque de comportement suicidaire. Cette surveillance doit également inclure les changements émotifs et comportementaux de type agitation.

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

### Symptômes de retrait

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

### **ABANDON DU TRAITEMENT PAR LE CITALOPRAM :**

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

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

Ces symptômes sont généralement légers ou modérés, mais ils peuvent être sévères chez certains patients. Habituellement, ils se manifestent dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement, mais on a signalé de rares cas où l'oubli d'une dose avait provoqué leur apparition.

En règle générale, ces symptômes se résorbent spontanément dans un délai de 2 semaines, mais ils peuvent persister de 2 à 3 mois, voire davantage, chez certains patients.

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

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

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

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

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

#### **INTERFÉRENCE AVEC LA FONCTION COGNITIVE ET LE RENDEMENT MOTEUR**

Lors d'études réalisées chez des volontaires en bonne santé, le citalopram dosé à 40 mg/jour n'a pas altéré la fonction cognitive ni les fonctions psychomotrices. Cependant, les psychotropes peuvent altérer le jugement, la pensée ou les capacités motrices. Il faut donc déconseiller aux patients de conduire un véhicule ou de manier des machines dangereuses avant d'être raisonnablement certains que le citalopram ne provoque pas chez eux ces effets négatifs.

#### **Risque de fracture osseuse :**

Des études épidémiologiques mettent en lumière un risque accru de fracture osseuse après exposition à certains antidépresseurs, y compris les ISRS et les IRSN. Les risques semblent plus élevés en début de traitement, mais on a observé une hausse significative du risque à des stades plus avancés du traitement. On doit donc prendre en compte la possibilité d'une fracture pendant un traitement par le citalopram. Si le patient est âgé ou particulièrement vulnérable aux fractures osseuses, il faudra le mettre en garde contre les effets indésirables qui augmentent le risque de chute, tels que les étourdissements et l'hypotension orthostatique, surtout au début du traitement, mais aussi peu après le retrait du médicament. Des données préliminaires tirées d'études d'observation révèlent un lien entre les ISRS/IRSN et la faible densité minérale osseuse chez les hommes et les femmes d'un certain âge. D'ici à la parution d'autres données, on ne saurait exclure la possibilité qu'un traitement au long cours par des ISRS/IRSN, y compris le citalopram, diminue

la densité minérale osseuse, ce qui pourrait poser problème chez le patient atteint d'ostéoporose ou très vulnérable aux fractures osseuses.

**D'autres PRÉCAUTIONS sont énumérées ci-après.**

### **CARCINOGENÈSE ET MUTAGENÈSE**

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

### **CARDIOVASCULAIRE**

#### **PATIENTS SOUFFRANT DE TROUBLES CARDIAQUES**

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

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

#### **ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT ET TORSADE DE POINTES**

Le citalopram peut entraîner un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT (voir **CONTRE-INDICATIONS; EFFETS INDÉSIRABLES**, Effets indésirables observés dans le cadre du programme de pharmacovigilance; **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; SURDOSAGE**).

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

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

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

## **ENDOCRINIEN/MÉTABOLISME**

### **PATIENS DIABÉTIQUES**

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

## **HÉMATOLOGIQUE**

### **SAIGNEMENTS ANORMAUX**

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

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

## **HÉPATIQUE/BILIAIRE/PANCRÉATIQUE**

### **INSUFFISANCE HÉPATIQUE**

Chez l'insuffisant hépatique, on a observé une diminution significative de la clairance de même qu'une augmentation significative des concentrations plasmatiques et de la demi-vie d'élimination du citalopram (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières, Insuffisance hépatique**). Par conséquent, en



présence d'insuffisance hépatique, on recommande d'utiliser le citalopram avec prudence et de réduire la dose maximale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique**).

## **NEUROLOGIQUE**

### **CRISES CONVULSIVES**

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

### **ÉVÉNEMENTS ÉVOCATEURS DU SYNDROME SÉROTONINERGIQUE OU DU SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES**

Il est arrivé, quoique rarement, que des manifestations s'apparentant au syndrome sérotoninergique ou au syndrome malin des neuroleptiques soient signalées durant le traitement par un ISRS, dont le citalopram, en particulier lorsque celui-ci était administré en concomitance avec d'autres médicaments sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques. Comme ces syndromes peuvent avoir des conséquences mettant en danger la vie du patient, on doit mettre fin au traitement par le citalopram dans l'éventualité où surviennent ces manifestations (caractérisées par la survenue d'ensembles de symptômes comme l'hyperthermie, la rigidité, les myoclonies, une instabilité du système autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, des altérations de l'état mental, comme la confusion, l'irritabilité, une agitation extrême évoluant vers le délire et le coma) et on doit amorcer un traitement symptomatique de soutien. Le citalopram ne doit pas être administré en association avec un inhibiteur de la monoamine oxydase ou un précurseur de la sérotonine (comme le L-tryptophane et l'oxitriptan) et doit être utilisé avec prudence chez des patients recevant un autre médicament sérotoninergique (triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, tramadol, millepertuis) en raison du risque d'apparition du syndrome sérotoninergique (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents sérotoninergiques, Triptans**).

## **OPHTALMOLOGIQUE**

### **GLAUCOME À ANGLE FERME**

Comme les autres antidépresseurs, le citalopram peut provoquer une mydriase pouvant déclencher un glaucome aigu à angle fermé chez le patient dont les angles oculaires sont étroits. Les fournisseurs de soins de santé doivent donc aviser les patients qu'ils doivent obtenir immédiatement une attention médicale si une douleur oculaire, des changements visuels ou de l'œdème et des rougeurs oculaires ou périoculaires surviennent.

## **PSYCHIATRIQUE**

### **SUICIDE**

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements de nature suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à ce que le sujet parvienne à une rémission assez solide. Comme l'état du patient peut mettre plusieurs semaines à s'améliorer, il

convient d'exercer une surveillance étroite jusqu'à ce que cette amélioration survienne. L'expérience clinique montre que le risque de suicide peut augmenter aux premiers stades du rétablissement. Par conséquent, les patients très à risque doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant toute la durée du traitement par le citalopram et devraient possiblement être hospitalisés. Afin de réduire le risque de surdosage, il est essentiel de prescrire la plus faible quantité de citalopram qui soit compatible avec une bonne conduite du traitement.

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

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

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

#### **ACTIVATION D'ACCÈS MANIAQUES OU HYPOMANIAQUES**

Lors d'études cliniques comparatives avec placebo, dont certaines incluaient des patients souffrant d'un trouble bipolaire, on a signalé des accès maniaques ou hypomaniaques chez 0,1 % des 1 027 sujets recevant le citalopram comparativement à aucun des 426 sujets recevant un placebo. L'activation d'un accès maniaque ou hypomaniaque a aussi été rapportée chez un faible pourcentage de patients souffrant de troubles affectifs majeurs et recevant d'autres antidépresseurs commercialisés. La survenue d'un accès maniaque commande l'arrêt du traitement par le citalopram.

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

#### **ÉLECTROCONVULSIVOTHÉRAPIE (ECT)**

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

#### **RÉNAL**

#### **HYPONATRÉMIE**

Dans de rares cas, le citalopram, tout comme d'autres ISRS, a été associé à une hyponatrémie et au syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). La majorité des

patients visés étaient des personnes âgées; certains prenaient des diurétiques ou étaient, pour une autre raison, en état d'hypovolémie. Les femmes âgées, en particulier, semblent constituer un groupe à risque.

### **INSUFFISANCE RÉNALE**

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

### **POPULATIONS PARTICULIÈRES**

#### **Fertilité masculine :**

Des études chez l'animal montrent que le citalopram peut modifier la qualité du sperme (voir **TOXICOLOGIE, Fertilité**). Des études de cas chez l'humain ont révélé que l'effet de certains ISRS sur la qualité du sperme était réversible. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez l'humain.

#### **Femmes enceintes :**

L'innocuité du citalopram au cours de la grossesse n'a pas été établie. Par conséquent, le citalopram ne doit pas être administré pendant la grossesse à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits escomptés pour la patiente l'emportent largement sur les **risques** éventuels pour le fœtus.

**Complications à la suite d'une exposition aux ISRS vers la fin du troisième trimestre de grossesse :** Des rapports à la suite de la commercialisation du produit indiquent que certains nouveau-nés exposés à des ISRS, tels le citalopram et d'autres antidépresseurs, à la fin du troisième trimestre ont développé des complications qui ont nécessité une hospitalisation prolongée, un soutien respiratoire et une alimentation par gavage. Ces complications peuvent survenir immédiatement après l'accouchement. Les manifestations cliniques rapportées comprennent : détresse respiratoire, cyanose, apnée, crises convulsives, instabilité de la température corporelle, difficulté à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperréflexie, tremblements, agitation, irritabilité et pleurs incessants. Ces caractéristiques sont évocatrices soit d'un effet toxique direct des ISRS ou des autres antidépresseurs de nouvelle génération soit, possiblement, d'un syndrome de retrait du médicament. On doit souligner que dans certains des cas, le tableau clinique concordait avec un syndrome sérotoninergique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Syndrome sérotoninergique**). Lorsqu'on administre du citalopram à une patiente enceinte pendant son troisième trimestre de grossesse, le médecin doit soupeser soigneusement les risques éventuels par rapport aux bienfaits du traitement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Traitement pendant la grossesse**).

#### **Risque d'HTAPPN et exposition aux ISRS (dont le citalopram) :**

Des études épidémiologiques sur l'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN) ont révélé que l'emploi des ISRS (dont le citalopram) pendant la grossesse, surtout vers la fin de cette dernière, était associé à un risque accru d'HTAPPN. L'HTAPPN, dont la fréquence se situe à 1-2 naissance(s) vivante(s) sur 1 000 dans la population générale, est associée

à une morbidimortalité néonatale appréciable. Une étude cas/témoin rétrospective menée chez 377 femmes dont le nouveau-né souffrait d'HTAPPN et 836 femmes dont le nouveau-né était en santé a permis d'établir que le risque d'apparition de l'HTAPPN était environ 6 fois plus grand chez les nouveau-nés exposés aux ISRS après la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse que chez ceux qui n'avaient pas été exposés à un antidépresseur pendant la grossesse (risque relatif approché [OR, pour *odds ratio*] : 6,1; IC à 95 % : 2,2-16,8). Par ailleurs, une étude réalisée à partir des données du *Swedish Medical Birth Register* sur 831 324 bébés nés entre 1997 et 2005 a révélé un risque d'HTAPPN environ 2 fois plus élevé chez les femmes qui disaient avoir pris des ISRS pendant le premier trimestre de leur grossesse (ratio des risques : 2,4; IC à 95 % : 1,2-4,3) et environ 4 fois plus élevé chez les femmes qui disaient avoir pris des ISRS non seulement pendant le premier trimestre, mais aussi vers la fin de leur grossesse (risque relatif : 3,6; IC à 95 % : 1,2-8,3).

### **Femmes qui allaitent :**

L'innocuité du citalopram au cours de la période d'allaitement n'a pas été établie. Le citalopram est excrété dans le lait humain. Le citalopram ne doit pas être administré aux mères qui allaitent, à moins que, selon l'opinion du médecin, les bienfaits escomptés pour la patiente ne l'emportent largement sur les risques potentiels pour le nourrisson, auquel cas ce dernier devra être surveillé de près.

**Pédiatrie (<18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible à des changements comportementaux et émotifs, y compris l'automutilation**).

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Dans le cadre d'études cliniques précédant la commercialisation, 3 652 patients ont reçu du citalopram pour le traitement de la dépression, dont 66 % de femmes et 34 % d'hommes. L'âge moyen était de 50 ans; 70 % des sujets avaient moins de 60 ans (30 % < 40 ans et 40 % de 40 à 59 ans) et 30 % avaient 60 ans ou plus. Les effets indésirables associés au citalopram sont généralement bénins et transitoires. Ils s'atténuent habituellement au cours de la première ou de la deuxième semaine de traitement.

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

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

### **Effets indésirables observés lors des essais à court terme contrôlés par placebo**

#### **Effets indésirables entraînant l'abandon du traitement**

Lors des essais cliniques de phase III à court terme (4 à 6 semaines) contrôlés par placebo, 15,9 % (163/1 027) des patients traités par le citalopram ont dû abandonner le traitement en raison d'un effet indésirable. Le taux d'abandon pour le groupe de patients recevant le placebo était de 7,7 % (33/426).

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

#### **Incidence des effets indésirables lors d'études contrôlées par placebo**

Le Tableau 1 énumère l'incidence des effets indésirables liés au traitement qui sont survenus chez 1 027 patients dépressifs qui ont reçu du citalopram à des doses variant entre 10 et 80 mg/jour dans le cadre d'essais contrôlés par placebo d'une durée allant jusqu'à 6 semaines. Les événements qui y figurent sont ceux survenus chez 2 % ou plus des patients traités par le citalopram et pour lesquels l'incidence était supérieure à celle du groupe recevant le placebo. Les effets indésirables rapportés ont été classifiés selon la terminologie proposée par le dictionnaire standard de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Le prescripteur doit savoir que ces statistiques ne peuvent pas servir à prédire l'incidence des effets indésirables dans un contexte normal de pratique clinique, puisque ce dernier diffère passablement des essais cliniques quant aux caractéristiques des patients et d'autres facteurs. Dans le même ordre d'idées, les fréquences citées ne peuvent pas être comparées aux données provenant d'autres études cliniques impliquant des utilisations, des traitements et des investigateurs différents. Cependant, les chiffres cités peuvent fournir au médecin prescripteur une idée de la contribution relative des facteurs médicamenteux et non médicamenteux au taux d'incidence des effets indésirables au sein de la population étudiée.

**Tableau 1 : Effets indésirables liés au traitement<sup>a</sup> incidence lors d'essais cliniques contrôlés par placebo**

Appareil ou système de l'organisme / Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Citalopram (N=1027)	Placebo (N=426)
Organisme dans son ensemble		
Fatigue	5,2	3,1
Fièvre <sup>1</sup>	2,4	0,2
Système nerveux autonome		
Sècheresse de la bouche <sup>1</sup>	19,4	12,2
Sudation accrue	10,5	8,0
Système nerveux central et périphérique		
Tremblements	8,4	6,3
Appareil digestif		
Nausée <sup>1</sup>	20,6	13,4
Diarrhée	8,1	5,4
Dyspepsie	4,3	3,5
Vomissements	3,9	2,6
Douleur abdominale	3,1	2,1
Psychiatrique		
Somnolence <sup>1</sup>	17,3	9,9
Anorexie <sup>1</sup>	4,2	1,6
Nervosité	3,6	3,5
Anxiété	3,3	2,1
Agitation <sup>1</sup>	2,4	0,7
Libido réduite <sup>1</sup>	2,2	0,2
Bâillement <sup>1</sup>	2,1	0
Appareil reproducteur, femme <sup>2</sup>		
Dysménorrhée (<50 ans)	2,7	1,6
Appareil reproducteur, homme <sup>3</sup>		
Trouble de l'éjaculation <sup>1</sup>	6,2	1,1
Impuissance <sup>3</sup>	3,2	0,6
Appareil respiratoire		
Infection des voies respiratoires supérieures	5,1	4,7
Rhinite	4,9	3,3
Pharyngite	3,4	2,8
Sinusite <sup>1</sup>	2,4	0,2
Appareil urinaire		
Troubles de la miction	2,3	2,1

\* Les effets indésirables incluent ceux survenant chez 2 % ou plus des patients traités avec le bromhydrate de citalopram, et dont l'incidence était supérieure à celle des patients recevant le placebo.

<sup>1</sup> Incidence significativement et statistiquement plus élevée dans le groupe citalopram (p<0,05).

<sup>2</sup> Le dénominateur utilisé visait seulement les femmes (n=623 pour bromhydrate de citalopram; n=245 pour placebo).

<sup>3</sup> Le dénominateur utilisé visait seulement hommes (n=404 pour bromhydrate de citalopram; n=181 pour placebo)

L'incidence des effets indésirables suivants dans le groupe placebo étaient plus élevée que dans le groupe citalopram : asthénie, douleurs dorsales, maux de tête, étourdissements, constipation, palpitations, insomnie, vision anormale.

### **Effets indésirables les plus fréquents**

Les effets indésirables survenus lors d'essais cliniques à court terme contrôlés par placebo chez les patients traités par le citalopram dont l'incidence était égale ou supérieure à 10 % étaient : nausées, sécheresse de la bouche, somnolence et augmentation de la sudation (Tableau 1).

### **Relation entre la dose et les effets indésirables**

La relation éventuelle entre la dose de citalopram et l'incidence d'un effet indésirable a été étudiée dans le cadre d'une étude à doses fixes, à court terme, contrôlée par placebo au cours de laquelle les patients ont reçu des doses de 10, 20, 40 ou 60 mg par jour de citalopram. L'incidence de diarrhée, de sécheresse de la bouche, de fatigue, d'insomnie, d'augmentation de la sudation, de nausées et de somnolence était liée à la dose.

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

Bien que les dysfonctions sexuelles soient souvent inhérentes à la dépression et à d'autres troubles psychiatriques, de plus en plus de données semblent démontrer que le traitement par inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) pourrait entraîner des effets secondaires d'ordre sexuel. Il est toutefois difficile d'étudier ce phénomène puisque les patients n'ont pas tendance à rapporter spontanément les symptômes de cette nature. On croit donc que l'incidence des effets secondaires de nature sexuelle liés aux ISRS pourrait être sous-estimée.

Lors d'essais cliniques à court terme contrôlés par placebo, l'incidence rapportée de diminution de la libido, de troubles de l'éjaculation (surtout un retard de l'éjaculation et une absence d'éjaculation) et d'impuissance chez les patients masculins dépressifs traités par le citalopram (n = 404) s'élevait respectivement à 3,7 %, 6,2 % et 3,2 %. Chez les patientes féminines dépressives recevant du citalopram (n = 623), l'incidence rapportée de diminution de la libido et d'anorgasmie était respectivement de 1,3 % et 1,1 %. L'incidence rapportée de chacun de ces effets indésirables était  $\leq 1$  % chez les patients masculins et féminins dépressifs recevant le placebo.

### **Fluctuations de poids**

Lors des essais contrôlés, les patients traités par le citalopram ont perdu en moyenne 0,5 kg, tandis que le poids des patients recevant le placebo n'a pas changé.

### **ÉCG**

Des études rétrospectives des tracés d'électrocardiogramme de patients traités par le citalopram (n = 779 < 60 ans et n = 313  $\geq$  60 ans) et par placebo (n = 74 < 60 ans et n = 43  $\geq$  60 ans) indiquent que le citalopram diminue la fréquence cardiaque. Chez les patients âgés de < 60 ans, la diminution moyenne était d'environ 5 bpm, tandis que chez les patients de  $\geq$  60 ans, la diminution moyenne se situait entre 5 et 10 bpm. Après la baisse initiale, la fréquence était demeurée plus basse, mais stable sur des périodes prolongées (jusqu'à un an chez plus de 100 patients plus jeunes et chez plus de 50 patients âgés). L'effet était réversible dans un délai d'environ une semaine suivant l'arrêt du traitement.

Lors de l'étude à doses fixes sur 6 semaines visant à établir un lien entre la dose et la réponse, la diminution moyenne de la fréquence cardiaque variait entre 2 et 6 bpm pour la fourchette posologique de 20 et 60 mg/jour, mais l'effet ne semblait pas lié à la dose et était indépendant du sexe des sujets. Chez les patients recevant le placebo, la fréquence cardiaque est demeurée inchangée. L'écart entre la fréquence cardiaque des patients recevant le citalopram et ceux recevant le placebo était statistiquement significatif. Les paramètres de l'ÉCG, y compris l'intervalle QT, sont demeurés inchangés.

### **Réactions indésirables suivant l'abandon du traitement (ou une diminution de la dose)**

On a signalé des effets indésirables suite à l'abandon du traitement par le citalopram (particulièrement en cas d'arrêt brusque) qui incluaient, mais ne se limitaient pas aux suivants : étourdissements, rêves inhabituels, troubles sensoriels (y compris paresthésies et sensations de choc électrique), agitation ou anxiété, indifférence émotionnelle, difficulté à se concentration, maux de tête, migraines, tremblements, nausées et/ou vomissements, troubles du sommeil (y compris insomnie et rêves extrêmes), confusion, diarrhée, palpitations, irritabilité, troubles visuels et sudation ou tout autre symptôme qui pourrait avoir une signification clinique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes de retrait et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Abandon du traitement par le citalopram**).

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

### **D'autres effets indésirables observés lors de l'évaluation du citalopram avant la commercialisation**

Les effets secondaires énumérés ci-dessous incluent l'ensemble des effets indésirables rapportés lors du programme de développement du citalopram (n = 3 652). Tous les effets signalés sont inclus, sauf ceux déjà indiqués au Tableau 1 et les effets qui ne sont survenus que chez un seul patient. Il est important de souligner que même si ces effets indésirables ont été observés au cours du traitement par le citalopram, tous ne sont pas nécessairement attribuables au citalopram. Les effets indésirables sont listés selon les critères suivants :

- *fréquent* : effets indésirables survenus à une ou à plusieurs reprises chez au moins 1 patient sur 100
- *peu fréquent* : effets indésirables survenus chez moins de 1 patient sur 100, mais chez au moins chez 1 patient sur 1 000
- *rare* : effets indésirables survenus chez moins de 1 patient sur 1 000.



**Corps dans son ensemble : Troubles généraux :** *Fréquents* : symptômes pseudogrippaux, trauma non pathologique, douleur. *Peu fréquents* : intolérance à l'alcool, réaction allergique, allergie, douleur thoracique, œdème, bouffées de chaleur, douleur aux jambes, malaise, rigor (frissons), syncope. *Rares* : œdème périphérique, mort subite, lésion traumatique.

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

**Troubles du système nerveux central et périphérique :** *Fréquents* : migraine, paresthésie. *Peu fréquents* : démarche anormale, ataxie, convulsions, dysphonie, dystonie, trouble extrapyramidal, hyperkinésie, hypertonie, hypoesthésie, hypokinésie, contractions musculaires involontaires, crampes dans les jambes, névralgie, trouble de l'élocution, vertiges. *Rares* : anomalie de la coordination, convulsion « grand mal », hyperesthésie, ptôse, perturbation sensorielle, stupeur.

**Troubles du collagène:** *Rare* : polyarthrite rhumatoïde.

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

**Troubles de l'appareil digestif :** *Fréquents* : Flatulence. *Peu fréquents* : colite, abcès dentaire, dysphagie, éructation, gastrite, gastro-entérite, trouble gastro-intestinal (non précisé), hémorroïdes, pyalisme, bruxisme, mal de dents. *Rares* : appendicite, œsophagite, ulcère gastrique, reflux gastro-œsophagien, gingivite, stomatite, trouble dentaire, stomatite ulcérate.

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

**Troubles hépatiques et biliaires :** *Peu fréquents* : cholécystite, cholélithiase, augmentation du taux de gamma-GT, augmentation du taux d'ALT. *Rares* : bilirubinémie, accroissement du taux d'AST, ictère.

**Troubles métaboliques et nutritionnels :** *Fréquents* : diminution de l'appétit, perte pondérale, gain pondéral. *Peu fréquents* : œdème des jambes, xérophtalmie. *Rares* : déshydratation, œdème, hypoglycémie, hypokaliémie, augmentation du taux de phosphatases alcalines, obésité, soif.

**Troubles de l'appareil locomoteur :** *Peu fréquents* : arthralgie, arthrite, arthrose, dystonie, faiblesse musculaire, myalgie. *Rares* : troubles osseux, bursite, ostéoporose, atteinte tendineuse.

**Néoplasmes :** *Rares* : cancer du sein chez la femme.

**Troubles psychiatriques :** *Fréquents* : rêves inhabituels, aggravation de la dépression, amnésie, apathie, confusion, dépression, difficulté de concentration, augmentation de l'appétit, trouble du

sommeil, tentative de suicide. *Peu fréquents* : anomalie de la pensée, réactions agressives, idées délirantes, dépersonnalisation, abus de drogues, toxicomanie, labilité émotionnelle, euphorie, hallucinations, augmentation de la libido, accès maniaque, névrose, réaction paranoïde, rêves morbides, psychose, dépression psychotique. *Rares* : réaction catatonique, hystérie, trouble de la personnalité.

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

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

**Troubles immunitaires :** *Peu fréquents* : abcès, infection fongique, infection par herpès simplex, otite moyenne, infection virale. *Rares* : infection bactérienne, candidose, sepsie.

**Troubles respiratoires :** *Peu fréquents* : bronchite, toux, dyspnée, pneumonie. *Rares* : asthme, bronchospasme, exacerbation des expectorations, laryngite, pneumonite, trouble respiratoire.

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

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

**Troubles urinaires :** *Fréquents* : polyurie. *Peu fréquents* : urines anormales, cystite, hématurie, pollakiurie, incontinence urinaire, rétention urinaire, infection urinaire. *Rares* : dysurie, œdème facial, oligurie, calculs rénaux, douleur rénale.

### **Effets indésirables observés dans le cadre du programme de pharmacovigilance**

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

Les effets indésirables suivants ont été observés après l'homologation du citalopram. Comme il s'agit de déclarations spontanées d'effets survenus au sein de populations dont on ne connaît pas la taille, il est impossible d'en arriver à une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir un lien causal avec le traitement par le citalopram.

<b>Table 2-Effets indésirables déclarés spontanément</b>	
<b>Appareil ou système</b>	<b>Effet indésirable</b>
Troubles sanguins et lymphatiques	Éosinophilie, anémie hémolytique, pancytopénie, thrombocytopénie
Troubles immunitaires	Réaction anaphylactique, hypersensibilité
Troubles endocriniens	Hyperprolactinémie, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyponatrémie, hypokaliémie
Troubles psychiatriques	Trouble de l'orgasme (femmes), bruxisme, confusion, délire, hypomanie, crise de panique, instabilité psychomotrice, syndrome de retrait, rêves inhabituels
Troubles du système nerveux	Acathisie, choréo-athétose, dyskinésie, trouble extrapyramidal, trouble moteur, myoclonies, syndrome malin des neuroleptiques, neuropathie, nystagmus, syndrome sérotoninergique, syncope, étourdissements, perturbation de l'attention, perturbation du goût
Troubles oculaires	Troubles visuels
Troubles cardiaques	Torsade de pointes, arythmie ventriculaire, arrêt cardiaque, arrêt cardiorespiratoire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, syndrome du QT long, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, mort subite
Troubles vasculaires	Hypotension orthostatique, vasodilatation
Troubles digestifs	Hémorragies digestives (y compris rectales), pancréatite, constipation
Troubles hépatobiliaires	Hépatite, anomalies des résultats de l'exploration fonctionnelle du foie
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Angioédème, ecchymose, nécrolyse épidermique, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	Rhabdomyolyse
Troubles rénaux et urinaires	Insuffisance rénale aiguë
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires	Femmes : ménométrorragies; hommes : priapisme, galactorrhée

<b>Table 2-Effets indésirables déclarés spontanément</b>	
<b>Appareil ou système</b>	<b>Effet indésirable</b>
Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration	Fatigue, aggravation d'une maladie, pyrexie
Examen et analyses de laboratoire	Diminution des concentrations de médicament, diminution du temps de prothrombine, augmentation des concentrations de médicament, augmentation du temps de prothrombine
Affections/états liés à la grossesse, à l'accouchement ou à la période périnatale	Avortement spontané/mort fœtale

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves**

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

## **APERCU**

### **Alcool**

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

### **Cimétidine**

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

### **Médicaments agissant sur le SNC**

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

### **Isoenzymes du cytochrome P450**

Au moyen de modèles *in vitro* de microsomes hépatiques humains, on a démontré que la biotransformation du citalopram en déméthylcitalopram dépend à la fois des isoenzymes CYP 2C19 et CYP 3A4 et, dans une moindre mesure, de l'isoenzyme CYP 2D6. Des études ont également indiqué que le citalopram entraîne une faible inhibition des isoenzymes CYP 2D6 et CYP 2C19 de même qu'une inhibition faible, voire négligeable des isoenzymes CYP 3A4 et CYP 1A2. Bien que le citalopram risque peu d'être associé à des interactions médicamenteuses cliniquement significatives, la prudence est de rigueur lorsque le patient sous citalopram prend d'autres médicaments métabolisés principalement par la CYP2D6 et assortis d'un index thérapeutique étroit.

Une étude *in vitro* au moyen de microsomes hépatiques humains a démontré que le kétoconazole et l'oméprazole avaient ralenti la formation du déméthylcitalopram, métabolite du citalopram, de 45 à 60 % et de 75 à 85 %, respectivement, par rapport aux valeurs observées chez les témoins. Comme nous n'avons pas de données provenant d'études axées sur la pharmacocinétique de doses multiples, on doit envisager la possibilité d'une diminution de la clairance du citalopram lorsque le citalopram est administré en concomitance avec un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, fluconazole ou érythromycine) ou un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP 2C19 (p. ex., oméprazole, ésoméprazole, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidine).

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

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

Diverses publications scientifiques ont reconnu que les principales composantes du jus de pamplemousse peuvent inhiber l'isoenzyme CYP 3A4. Le citalopram est aussi métabolisé par d'autres isoenzymes qui ne sont pas affectées par le jus de pamplemousse, notamment CYP 2C19 et CYP 2D6.

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

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

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

### **Médicaments qui allongent l'intervalle QT**

Il est recommandé de surveiller l'ECG si le citalopram est administré en concomitance avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir **CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; EFFETS INDÉSIRABLES/Effets indésirables observés dans le cadre du programme de pharmacovigilance; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**,

APERÇU, Isoenzymes du cytochrome P450 et Cimétidine; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT/QTc :

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

- antiarythmiques de classe IA (p. ex., procaïnamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide);
- antiarythmiques de classe IC (p. ex., propafénone);
- antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (p. ex., fluoxétine, venlafaxine), y compris des antidépresseurs tricycliques/tétracycliques (p. ex., amitriptyline, imipramine, maprotiline);
- opioïdes (p. ex., méthadone);
- macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télichromycine, tacrolimus);
- quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- antipaludiques (p. ex., quinine, chloroquine);
- antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- dompéridone; antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine-3 (5-HT) (p. ex., ondansétron);
- inhibiteurs de tyrosine kinases (p. ex., sunitinib, nilotinib, lapatinib);
- inhibiteurs des histone déacétylases (p. ex., vorinostat);
- agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol).

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

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

### **Inhibiteurs de la monoamine oxydase**

L'administration concomitante d'un ISRS et d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) a été associée à des réactions indésirables graves, parfois mortelles, notamment : hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, et altération de l'état mental, y compris une agitation extrême progressant vers le délire et le coma. Ces réactions ont aussi été signalées chez des patients qui avaient récemment mis fin à leur traitement par un ISRS et venaient d'amorcer un traitement par un IMAO. Dans certains cas, les symptômes étaient évocateurs d'un syndrome sérotoninergique ou du syndrome

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

### **Agents sérotonergiques**

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

### **Triptans (agonistes de la 5HT<sub>1</sub>)**

On a signalé des cas de syndrome sérotoninergique mettant en jeu la vie du patient lors de l'emploi concomitant d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et de triptans. Si des motifs cliniques justifient la prise concomitante de citalopram et d'un triptan, on recommande une étroite surveillance du patient, surtout en début de traitement et lors des augmentations de la dose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Événements évocateurs du syndrome sérotoninergique ou du syndrome malin des neuroleptiques).

### **Citalopram (racémate)**

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

### **Autres médicaments**

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

## **INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT**

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

<u>Interactions médicament-médicament possibles avec :</u>	<u>Effet</u>	<u>Commentaire clinique</u>
<b>Carbamazépine</b>	La carbamazépine, dont la dose a été portée à 400 mg/jour, a été administrée seule pendant 21 jours, puis en concomitance avec le citalopram (40 mg/jour) pendant 14 autres jours. Le citalopram n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de carbamazépine, un substrat de l'isoenzyme CYP3A4, ni de son métabolite, l'époxyde de carbamazépine.	Comme la carbamazépine est un inducteur des enzymes microsomiales, le risque d'augmentation de la clairance du citalopram sous l'effet de l'administration de la carbamazépine doit être envisagé si les deux médicaments sont administrés en concomitance.
<b>Cimétidine</b>	Le citalopram a été administré à raison de 40 mg/jour pendant 29 jours. Au cours des 8 derniers jours de traitement, la cimétidine (400 mg, 2 fois/jour) a été ajoutée. En présence de cimétidine, un puissant inhibiteur des enzymes du cytochrome P450 hépatique (inhibiteurs des CYP2D6, 3A4 et 1A2), la C <sub>max</sub> et l'ASC du citalopram ont augmenté respectivement de 39 % et 41 %.	La prudence s'impose lorsque de fortes doses de citalopram et de cimétidine sont administrées simultanément. <b>La dose maximale recommandée de citalopram est de 20 mg/jour chez le patient qui prend de la cimétidine en concomitance</b>
<b>Cipralex</b>	L'escitalopram (Cipralex) est l'isomère actif du citalopram racémique.	On ne doit pas prendre ces deux médicaments en concomitance.
<b>Digoxine</b>	L'administration de citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours) a permis d'établir l'absence d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la digoxine (dose unique de 1 mg), mais les concentrations sériques de citalopram étaient légèrement plus faibles en présence de digoxine.	
<b>Imipramine/désipramine</b>	L'administration concomitante de citalopram (40 mg/jour pendant 10 jours) et de l'imipramine, un antidépresseur tricyclique (dose unique de 100 mg), n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament. Cependant, en présence de citalopram, la concentration de désipramine, le métabolite de l'imipramine, a	On ignore la portée clinique de cette observation. L'administration concomitante de citalopram et d'imipramine / désipramine commande la prudence



<b><u>Interactions médicament-médicament possibles avec :</u></b>	<b><u>Effet</u></b>	<b><u>Commentaire clinique</u></b>
	<p>augmenté d'environ 50 % et sa demi-vie a été prolongée. Les résultats indiquent que le citalopram ne fait pas obstacle à la déméthylation de l'imipramine en désipramine, mais il inhibe le métabolisme de la désipramine en son métabolite 2-hydroxy. L'imipramine et la désipramine sont des substrats de la CYP2D6.</p>	
<b>Kétoconazole</b>	<p>L'administration concomitante de citalopram (dose unique de 40 mg) et de kétoconazole (dose unique de 200 mg), puissant inhibiteur de la CYP3A4, a abaissé de 21 % la C<sub>max</sub> du kétoconazole, mais n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques du citalopram.</p>	
<b>Lévomépromazine</b>	<p>L'administration concomitante de citalopram (40 mg/jour pendant 10 jours) et de lévomépromazine (dose unique de 50 mg), inhibiteur de la CYP2D6, n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.</p>	
<b>Lithium</b>	<p>L'administration concomitante de citalopram (40 mg/jour pendant 10 jours) et de lithium (30 mmol/jour pendant 5 jours) n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.</p>	<p>Cependant, comme le lithium peut augmenter la neurotransmission sérotoninergique, l'administration concomitante de ces deux médicaments commande la prudence.</p>
<b>Métoprolol</b>	<p>L'administration concomitante de citalopram (40 mg/jour pendant 22 jours) et de métoprolol, un bêtabloquant (dose unique de 150 mg), a doublé les concentrations plasmatiques de métoprolol. Cependant, l'effet du métoprolol, substrat de la CYP2D6, sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque n'a pas été modifié.</p>	
<b>Oméprazole</b>	<p>Inhibiteur de la CYP2C19</p>	<p>L'administration concomitante d'oméprazole (30 mg 1 fois/jour pendant 6 jours), inhibiteur de la</p>

<u>Interactions médicament-médicament possibles avec :</u>	<u>Effet</u>	<u>Commentaire clinique</u>
		<p>CYP2C19, et d'escitalopram (dose unique de 20 mg le 5<sup>e</sup> jour) a augmenté l'ASC et la C<sub>max</sub> de l'escitalopram d'environ 50 % et 10 %, respectivement.</p> <p>Chez le patient qui prend un inhibiteur de la CYP2C19 en concomitance, la dose maximale recommandée de citalopram est de 20 mg/jour en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT.</p>
<b>Pimozide</b>	<p>Lors d'une étude croisée à double insu portant sur de jeunes adultes en bonne santé, une dose unique de 2 mg de pimozide, un antipsychotique, administrée en concomitance avec une dose de 40 mg de citalopram administrée 1 fois/ jour pendant 11 jours a été associée à une augmentation moyenne d'environ 12 msec des valeurs de l'intervalle QTc au t<sub>max</sub>, par comparaison à l'administration concomitante du pimozide et d'un placebo. On ignore le mécanisme qui sous-tend cette interaction pharmacodynamique apparente, qui ne s'accompagnait pas d'une interaction pharmacocinétique significative sur le plan clinique.</p>	<p>L'utilisation concomitante de citalopram et de pimozide est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).</p>
<b>Ritonavir</b>	<p>Substrat de la CYP3A4.</p>	<p>L'administration concomitante d'une dose unique de ritonavir (600 mg), substrat et puissant inhibiteur de la CYP3A4, et d'escitalopram (20 mg) n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.</p>
<b>Théophylline</b>	<p>L'administration concomitante de citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours) et de théophylline, substrat de la CYP1A2 (dose unique de 300 mg), n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de</p>	

<u>Interactions médicament-médicament possibles avec :</u>	<u>Effet</u>	<u>Commentaire clinique</u>
	la théophylline.	
<b>Triazolam</b>	L'administration concomitante de citalopram (progression posologique vers 40 mg/jour pendant 28 jours) et de triazolam, substrat de la CYP3A4 (dose unique de 0,25 mg), n'a pas modifié significativement les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.	
<b>Warfarine</b>	L'administration de citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours) a permis d'établir l'absence d'effet sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie (temps de prothrombine) d'une dose unique de 25 mg de warfarine, substrat des CYP3A4 et CYP2C9.	

### **INTERACTIONS MÉDICAMENT-ALIMENT**

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

### **INTERACTIONS MÉDICAMENT-HERBE MÉDICINALE**

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

### **EFFETS DU MÉDICAMENT SUR LES ÉPREUVES DE LABORATOIRE**

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES**

- **Le citalopram n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible à des changements comportementaux et émotifs, y compris l'automutilation)**
- **Généralités :** Le citalopram doit être administré 1 fois/jour, le matin ou le soir, avec ou sans nourriture.

## **POSOLOGIE RECOMMANDÉE ET AJUSTEMENT POSOLOGIQUE**

### **Adultes**

Le citalopram doit être administré par voie orale en une dose unique de 20 mg/jour. Chez les patients qui ne répondent pas adéquatement au traitement, on doit envisager de porter la dose à 40 mg/jour. On doit normalement augmenter la dose à intervalles d'au moins 1 semaine.

### **Traitement pendant la grossesse**

L'innocuité du citalopram au cours de la grossesse n'a pas été établie. Par conséquent, le citalopram ne doit pas être administré pendant la grossesse à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits escomptés pour la patiente l'emportent largement sur les risques éventuels pour le fœtus.

Les rapports suivant la commercialisation indiquent que certains nouveau-nés exposés à des ISRS, comme le citalopram et d'autres antidépresseurs de nouvelle génération, à la fin du troisième trimestre, ont eu des complications qui ont nécessité une hospitalisation prolongée, un soutien respiratoire et une alimentation par gavage (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**). Lorsqu'il choisit d'administrer du citalopram au cours du troisième trimestre d'une femme enceinte, le médecin doit s'assurer que les bienfaits possibles du traitement l'emportent sur les risques potentiels. Le médecin pourrait envisager de diminuer progressivement la dose administrée au cours du troisième trimestre.

### **Gériatrie (≥ 65 ans) :**

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

### **Insuffisance hépatique**

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

### **Insuffisance rénale**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Compte tenu l'absence de données quant aux effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du citalopram en présence d'insuffisance rénale grave, le citalopram doit

être utilisé avec prudence chez ces patients.

### **Métaboliseurs lents au niveau de la CYP2C19**

Si le patient est un métaboliseur lent au niveau de l'isoenzyme CYP2C19, on recommande de lui prescrire une dose quotidienne de 10 mg pendant les 2 premières semaines de traitement. Selon la réponse du patient, cette dose pourra être portée à un maximum de 20 mg/jour (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

### **Traitement d'entretien**

L'évaluation du citalopram dans le cadre de 2 études contrôlées par placebo a révélé que son efficacité antidépressive était maintenu pendant des périodes allant jusqu'à 24 semaines, après 6 ou 8 semaines de traitement initial (total de 32 semaines) (Voir **ESSAIS CLINIQUES**). Lors de l'étude à doses flexibles, la vaste majorité des patients recevaient 20 ou 40 mg/jour, tant à 12 qu'à 24 semaines. Lors du traitement d'entretien, on doit faire appel à la plus faible dose efficace et réévaluer périodiquement les patients pour déterminer s'il y a toujours lieu de poursuivre le traitement.

### **Passage d'un IMAO au citalopram ou du citalopram à un IMAO**

Il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'abandon d'un traitement par un IMAO et le début d'un traitement par le citalopram. Dans le même ordre d'idées, il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'arrêt d'un traitement avec citalopram et le début d'un traitement par un IMAO (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Abandon du traitement par le citalopram**

Des symptômes associés à l'abandon du traitement par le citalopram ou à une diminution de la dose ont été rapportés. Les patients doivent être surveillés pour déceler ces symptômes et d'autres symptômes pouvant survenir à l'arrêt du traitement ou à la suite d'une diminution de la dose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes de retrait et EFFETS INDÉSIRABLES**).

Afin de réduire le risque d'apparition de réactions de retrait, on doit diminuer la dose graduellement sur une période d'au moins 1 ou 2 semaines plutôt que d'arrêter le traitement brusquement. Si des symptômes intolérables surviennent après une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement, on doit ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes de retrait, Abandon du traitement par le citalopram et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables secondaires à l'abandon du traitement [ou à une diminution de la dose]**).

### **Dose oubliée**

Si le patient oublie une dose, il doit prendre la dose suivante au moment prévu.

### **SURDOSAGE**

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez sans tarder avec le centre antipoison de votre région.
--

*Lors des essais cliniques sur le citalopram (racémate), on a fait état de surdoses allant jusqu'à 2 000 mg, mais aucun de ces cas n'a été mortel. Tous les patients se sont rétablis. Des torsades de pointes ont été signalées dans le cadre du programme de pharmacovigilance chez des patients qui avaient ingéré des surdoses de citalopram (voir CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre du programme de pharmacovigilance; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Lorsqu'elles étaient précisées, ces surdoses étaient de l'ordre de 800 à 1000 mg.*

On dispose de peu de données cliniques détaillées sur la prise de surdoses de citalopram, sans compter que dans de nombreux cas, il y a eu prise concomitante d'une surdose d'autres médicaments ou d'alcool. Certes, on a signalé des surdosages mortels lors de la prise de citalopram seul, mais dans la majorité des cas, il y avait surdosage concomitant d'autres médicaments. Parmi les surdosages signalés après la commercialisation, certains ont entraîné la mort chez des patients recevant uniquement le citalopram, alors que d'autres n'ont pas été mortels malgré l'administration de doses atteignant 5 200 mg.

Bien que la plupart des patients se soient remis du surdosage sans séquelles, 3 cas mortels *liés à une surdose de citalopram (racémate) seul ont été signalés (doses : 2 800 mg, 2 880 mg et 3 920 mg).*

Des cas mortels de syndrome sérotoninergique ont été rapportés chez des patients qui avaient ingéré des surdoses de moclobémide (Manerix) et de citalopram (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Neurologique, Syndrome sérotoninergique**). Les concentrations plasmatiques de moclobémide se situaient entre 16 et 90 mg/L (marge thérapeutique : 1 à 3 mg/L) et celles du citalopram, entre 0,3 et 1,7 mg (concentration thérapeutique: 0,3 mg/l). C'est donc dire qu'une dose relativement faible de citalopram administrée avec une surdose de moclobémide comporte un risque important pour le patient.

On a observé les symptômes suivants après la prise d'une surdose de citalopram : agitation, arythmie auriculaire et ventriculaire, bradycardie, bloc de branche, arrêt cardiaque, confusion, convulsions, coma, cyanose, étourdissements, altérations de l'ECG, hyperventilation, hypotension, hypertension, perte de conscience, mydriase, nausées, allongement de l'intervalle QRS, allongement de l'intervalle QT, rhabdomyolyse, crise convulsive, syndrome sérotoninergique, somnolence, stupeur, transpiration, tachycardie, torsade de pointes, tremblements et vomissements.

#### **Prise en charge d'une surdose**

Dégager les voies respiratoires afin d'assurer et maintenir une ventilation et une oxygénation appropriées. Un lavage gastrique et l'utilisation de charbon activé devraient être envisagés. Le lavage gastrique devrait être effectué le plus tôt possible après l'ingestion par voie orale. On recommande de surveiller la fonction cardiaque et les signes vitaux, de soulager les symptômes et de recourir à des mesures générales de soutien. Il n'existe aucun antidote spécifique au citalopram.

Il est souhaitable de surveiller l'ECG en cas de surdosage.

Étant donné le fort volume de distribution du citalopram, une diurèse forcée, la dialyse, l'hémo perfusion et une transfusion totale ne sont pas susceptibles d'être bénéfiques.

Dans la prise en charge du surdosage, l'ingestion de plusieurs médicaments est une possibilité qu'il faut envisager.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le citalopram est un inhibiteur hautement sélectif et puissant du recaptage de la sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) dont les effets sur le recaptage neuronal de la norépinephrine (NE) et de la dopamine (DA) sont minimes. La capacité du citalopram à potentialiser l'activité sérotoninergique dans le SNC par l'inhibition du recaptage neuronal de la sérotonine semble être responsable de son effet antidépresseur. Un traitement prolongé (14 jours) avec citalopram chez les rats n'a pas mené à une tolérance à l'inhibition du recaptage de la sérotonine.

### **Pharmacodynamie**

Le citalopram ne possède aucune ou très peu d'affinité pour un grand nombre de récepteurs, y compris les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>2</sub>, les récepteurs dopaminergiques D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>, les récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , et  $\beta$ , les récepteurs histaminiques H<sub>1</sub>, les récepteurs muscariniques cholinergiques, ainsi que les récepteurs des benzodiazépines, de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et des opioïdes.

### **Pharmacocinétique**

**Absorption :** Suite à l'administration d'une dose unique de citalopram (40 mg) par voie orale à des volontaires de sexe masculin en bonne santé, le délai pour atteindre les concentrations sanguines maximales était d'environ 4 heures (variant de 1 à 6 heures). La biodisponibilité absolue du citalopram était d'environ 80 % (variant de 52 à 93%) par rapport à la dose administrée par voie intraveineuse. L'absorption n'était pas affectée par la prise d'aliments.

**Distribution :** Après une perfusion intraveineuse chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé, le volume apparent de distribution ( $V_d$ ) $\beta$  était d'environ 12 L/kg (variant de 9 à 17 L/kg), indiquant une distribution tissulaire marquée; le ( $V_d$ ) $\beta$  par voie orale était d'environ 17 L/kg (variant de 14 à 21 L/kg). Le taux de fixation du citalopram et de ses métabolites déméthylés aux protéines du plasma humain est d'environ 80 %.

Les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique et de doses multiples de citalopram sont linéaires et proportionnels à la dose dans un éventail posologique de 10 à 60 mg/jour. Chez les patients, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 1 à 2 semaines. Lorsque la dose quotidienne est de 40 mg, la concentration plasmatique moyenne est d'environ 83 ng/mL (n=114) variant de 30 à 200 ng/mL. Les traitements à long terme ne provoquent aucune accumulation de citalopram. Une relation claire entre les concentrations plasmatiques de citalopram et la réponse au traitement ou les effets secondaires n'a pas été établie.

**Métabolisme :** Le citalopram est métabolisé par le foie en déméthylcitalopram (DCT), en didéméthylcitalopram (DDCT), en oxyde-N-citalopram, et en un dérivé désaminé de l'acide

propionique. Des études *in vitro* ont démontré que le DCT, le DDCT et l'oxyde-N-citalopram inhibent également le recaptage neuronal de la sérotonine, mais ils sont moins sélectifs et moins puissants que la molécule mère et leur impact clinique est mineur. Le citalopram inchangé constitue le principal composé retrouvé dans le plasma.

Des études *in vitro* indiquent que la biotransformation du citalopram en métabolites déméthylés dépend à la fois des isoenzymes CYP2C19 et CYP3A4, ainsi que d'une contribution minime des CYP2D6. Une dose initiale de 10 mg est recommandée chez les métaboliseurs lents au niveau de la CYP2C19 (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Élimination** : La demi-vie d'élimination du citalopram ( $t_{1/2\beta}$ ) est d'environ 37 heures (variant de 30 - 42 heures) ce qui permet une recommandation d'une seule dose quotidienne. La clairance plasmatique systémique ( $Cl_s$ ) du citalopram est de 0,33 L/min. Le citalopram est principalement éliminé par le foie (85 %) et le reste, par les reins; environ 12 % (variant de 6 à 21 %) de la dose quotidienne est excrété par les urines sous forme de citalopram inchangé.

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

**Gériatrie** : Des patients âgés (4 hommes et 7 femmes âgés de 73 à 90 ans), ont reçu une dose de 20 mg/jour de citalopram pendant 3-4 semaines. Chez les personnes âgées, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre étaient élevées (106 ng/mL), la demi-vie était prolongée (1,5 à 3,75 jours) et la clairance était réduite (0,08 à 0,3 L/min). L'élévation des concentrations plasmatiques de citalopram se manifestait à un âge plus jeune chez les femmes que chez les hommes. On recommande des doses plus faibles et une dose maximale plus faible de citalopram pour cette population de patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Gériatrie**).

**Insuffisance hépatique** : Les paramètres pharmacocinétiques du citalopram ont été comparés chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique (3 femmes et 6 hommes âgés de 41-60 ans) à ceux observés chez 12 volontaires de sexe masculin en bonne santé (âgés de 21-43 ans). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, la demi-vie du citalopram était plus que doublée (83 heures *versus* 37 heures), les concentrations de citalopram à l'état d'équilibre étaient de 61 % supérieures et la clairance lorsqu'administré par voie orale était réduite de 37 %. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence et prescrire une dose maximale plus faible de citalopram lorsqu'il est question de patients souffrant d'insuffisance hépatique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Insuffisance hépatique et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique**).

**Insuffisance rénale** : Chez des patients présentant une insuffisance légère à modérée de la fonction rénale (4 femmes et 3 hommes âgés de 30 à 55 ans), le citalopram a été éliminé plus lentement que chez 12 volontaires de sexe masculin en bonne santé (âgés de 21-43 ans); les demi-vies étant de 49 heures *versus* 37 heures. Cependant, l'insuffisance rénale légère à modérée n'a pas eu d'influence marquée sur la cinétique du citalopram. À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune information relative au traitement chronique des patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 20 mL/min).



## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Les comprimés RAN-CITALO devraient être conservés dans un endroit sec à température ambiante, entre 15° et 30°C.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

RAN-CITALO (bromhydrate de citalopram) est disponible sont :

**Comprimés à 20 mg :** Chaque comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, de forme ovale, et rainuré, portant les inscriptions « N » et « C » de part et d'autre de la rainure sur une face, et « 20 » sur la face lisse, renferme 20 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate de citalopram) ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, glycérol, crospovidone, stéarate magnésium, hypromellose, macrogol 4000 et dioxyde de titane. Offerts en paquets de plaquettes alvéolées de 30 comprimés (3 x 10) ou en flacons de 100 et 500 comprimés

**Comprimés à 40 mg :** Chaque comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, de forme ovale, et rainuré, portant les inscriptions « N » et « C » de part et d'autre de la rainure sur une face, et « 40 » sur la face lisse, renferme 40 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate de citalopram) ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, glycérol, crospovidone, stéarate magnésium, hypromellose, macrogol 4000 et dioxyde de titane. Offerts en paquets de plaquettes alvéolées de 30 comprimés (3 x 10) ou en flacons de 100 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

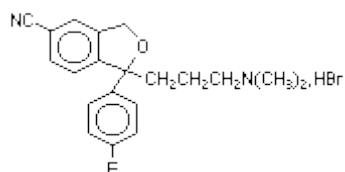
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

**Nom propre :** bromhydrate de citalopram

**Nom chimique :** bromhydrate de (RS)-1-[3-(diméthylamino)propyl]-1-(*p*-fluorophényl)-5-phtalancarbonitrile ydrobromide

**Formule développée :**



**Formule moléculaire :**  $C_{20}H_{22}BrFN_2O$

**Masse moléculaire :** 405,30

#### Propriétés physicochimiques :

**Description :** Substance cristalline, blanche ou blanchâtre, ne dégageant qu'une odeur très légère.

**Point de fusion :** 185°-188°C

**pH :** 5,5-6,5 (0,5 % *p/v* dans l'eau)

**pKa :** 9,5 (microtitrage)

**Solubilité :** Eau (peu soluble)  
Éthanol (soluble)  
Chloroforme (facilement soluble)  
Éther (très peu soluble)

**Coefficient de partage :** Log P (octanol/tampon phosphate de pH 7,4) – 1,57

## ESSAIS CLINIQUES

### TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Étude ouverte, randomisée, croisée, à dose unique, comprenant deux traitements, deux séquences et deux périodes ayant pour but d'établir la bioéquivalence entre les comprimés de 40 mg de bromhydrate de citalopram (Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.), et Celexa<sup>MC</sup>, comprimés de 40 mg de bromhydrate de citalopram (Forest Pharmaceuticals Inc, filiale de Forest Laboratories, Inc., St. Louis, Missouri) auprès de 24 (+2 en réserve) sujets humains adultes sains et à jeun.

Citalopram (un x 40 mg) À partir de données mesurées <b>Valeurs non corrigées pour la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)					
Paramètre	À l'étude*	Celexa <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %**	
				Inférieure	Supérieure
ASC <sub>0-72</sub> (ng.h/mL)	1727,64 1772,95 (24,15)	1665,0 1728,47 (28,51)	103,72	97,59	110,24
ASC <sub>I</sub> (ng.h/mL)	2763,89 2911,29 (33,31)	2655,65 2646,76 (47,48)	104,08	97,42	111,19
C <sub>max</sub> (ng/mL)	54,16 55,69 (24,72)	53,82 55,59 (27,53)	100,62	93,96	107,76
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	8,24 (171,6)	4,15 (23,09)	N/A	N/A	N/A
T <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)	51,11 (31,85)	58,54 (39,65)	N/A	N/A	N/A

\* RAN-CITALO, fabriqué par Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.

<sup>†</sup> Celexa fabriqué par Forest Pharmaceuticals Inc, filiale de Forest Laboratories, Inc. St. Louis, Missouri, États-Unis

<sup>§ §</sup> Exprimé uniquement en tant que moyennes arithmétiques (CV en %)

<sup>€</sup> Exprimé uniquement en tant que moyennes arithmétiques (CV en %)

\*\* Indiquent le % de l'intervalle de confiance (c.-à-d., 90 % ou 95 %) en entête de colonne et les énumèrent pour les ASC<sub>T</sub>, ASC<sub>I</sub> et C<sub>max</sub>

L'efficacité du citalopram dans le traitement de la dépression a été établie dans cinq études contrôlées par placebo chez des patients souffrant de dépression majeure selon les critères du DSM-III ou du DSM-III-R. La réponse au traitement a été évaluée selon les résultats obtenus sur l'échelle de dépression de Hamilton (HAMD) et/ou l'échelle de dépression de Montgomery-Asberg (MADRS), ainsi que l'échelle d'impression globale clinique CGO (*Clinical Global Impression*). Sur les échelles HAMD et MADRS, on évaluait le score total, certains éléments individuels et le pourcentage de répondeurs (définis en tant que patients dont le score total HAMD/MADRS avait diminué d'au moins 50 % par rapport aux valeurs de départ).

Dans le cadre d'une étude à doses fixes d'une durée de 6 semaines dont l'objectif était de déterminer le lien entre la dose et la réponse, les patients ont reçu du citalopram à des doses de 10, 20, 40 ou 60 mg/jour ou un placebo (n = 129 à 131 par groupe). Chez les patients recevant 40 et 60 mg/jour, on a augmenté la dose sur une période de 4 et 8 jours respectivement. L'étude a révélé que les doses de 40 et 60 mg/jour étaient significativement plus efficaces que le placebo, mais la dose de 60 mg/jour ne s'est pas avérée plus efficace que la dose de 40 mg/jour. Les doses plus faibles n'ont pas démontré de supériorité statistiquement significative par rapport au placebo, sauf pour les résultats obtenus sur l'échelle MADRS; sur cette échelle, le pourcentage de 'répondeurs' était significativement plus élevé dans tous les groupes traités par le citalopram que dans le groupe traité par placebo.

La deuxième étude était une étude à doses flexibles d'une durée de 4 semaines, où 85 % des patients dépressifs répondaient aux critères de la mélancolie. À l'admission, 89 et 91 patients ont été répartis de façon aléatoire dans les groupes du citalopram et du placebo, respectivement. Cette étude est la seule où les hommes étaient plus nombreux que les femmes (64 % vs 36 %). La dose initiale de citalopram, 20 mg/jour, pouvait être augmentée jusqu'à concurrence de la dose maximale tolérée ou de la dose maximale de 80 mg/jour. Les patients recevant du citalopram ont démontré une amélioration significativement plus marquée que les patients recevant un placebo. À la semaine 4, la dose quotidienne moyenne était de 63 mg et 52 % des patients recevaient la dose de 80 mg/jour.

Dans une étude à doses fixes d'une durée de 6 semaines, les patients ont reçu des doses de 20 ou 40 mg/jour de citalopram ou un placebo (n = 64 à 70 par groupe). Chez les patients traités par le citalopram à 40 mg/jour, on a noté une amélioration significativement plus marquée que chez les patients recevant un placebo. La différence entre la dose la plus faible de citalopram et le placebo n'était pas significative.

Lors d'une autre étude à doses fixes d'une durée de 6 semaines, les patients ont reçu du citalopram à des doses de 20 ou 40 mg/jour ou un placebo (n = 88 à 97 par groupe). Bien que l'amélioration observée ait été légèrement plus marquée chez les patients du groupe du citalopram que chez ceux du groupe placebo, les différences entre les groupes recevant un traitement actif et le groupe témoin n'ont pas atteint le seuil de signification statistique en raison d'un taux élevé de réponse au placebo, c.-à-d. d'une amélioration substantielle au sein du groupe traité par placebo.

Une étude à doses flexibles d'une durée de 6 semaines a été réalisée chez des sujets dépressifs âgés (l'âge moyen des hommes et des femmes était respectivement de 75 et 77 ans) afin de déterminer l'effet antidépresseur et l'innocuité du citalopram au sein de cette sous-population. Le nombre de patients ayant reçu du citalopram ou un placebo était de 98 et 51, respectivement. L'étude

permettait l'inclusion de patients dont le score de départ sur l'échelle HAMD était plus bas que le score généralement accepté ( $\geq 18$  dans les essais cliniques). Cependant, seul un faible pourcentage de patients avait un score inférieur à 18 sur l'échelle HAMD au départ. La dose de citalopram est passée de 10 mg/jour au départ à un maximum de 30 mg/jour. Les patients traités par le citalopram ont démontré une amélioration significativement plus marquée comparativement aux patients recevant un placebo. La dose finale de citalopram était de 10, 20 et 30 mg/jour chez 5 %, 51 % et 44 % des patients, respectivement.

L'efficacité du citalopram dans la prévention des rechutes a été évaluée dans le cadre de 2 études à long terme. Les patients dépressifs qui répondaient au citalopram pendant la période initiale de 6 ou 8 semaines de traitement aigu (doses fixes de 20 ou 40 mg/jour dans une étude et doses flexibles de 20 à 60 mg dans la deuxième étude) étaient répartis de façon aléatoire pour soit poursuivre le traitement, soit recevoir un placebo. Le nombre de patients ayant reçu du citalopram ou un placebo était de 257 et 116, respectivement. Dans les 2 études, les patients qui ont poursuivi le traitement par le citalopram ont éprouvé un taux de rechute significativement plus bas au cours des 6 mois subséquents comparativement à ceux qui ont reçu un placebo. Dans le cadre de l'étude à doses fixes, les taux de rechute étaient comparables pour les doses de 20 et 40 mg/jour, soit 10 % et 12 % respectivement. Parmi les patients traités par un placebo, le taux de rechute s'élevait à 31 %. Dans l'étude à doses flexibles, le taux de rechute était de 14 % et 24 % dans les groupes citalopram et placebo, respectivement. Bien que la majorité des patients (76 %) aient poursuivi le traitement par le citalopram à des doses de 20 ou 40 mg/jour pendant la majeure partie de l'étude, certains patients ont reçu 60 mg/jour, tandis que quelques patients ont été maintenus à une dose inférieure à 20 mg/jour.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamie

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

#### Essais *in vitro*

#### a) **Recaptage neuronal de la sérotonine, de la norépinephrine et de la dopamine**

L'effet pharmacologique principal du citalopram est l'inhibition du mécanisme de recaptage de la 5-HT. Il a été démontré que le citalopram inhibe le recaptage de la 5-HT dans les plaquettes sanguines du lapin, à une  $CI_{50}$  de 14 nM. De même, le médicament inhibe le recaptage de la 5-HT dans des synaptosomes cérébraux de rat.

#### **Recaptage des amines $^3H$ dans les synaptosomes de tissu cérébral de rats ( $CI_{50}$ nM)**

	5-HT	NA	DA	NA/5-HT
citalopram	1,8	8800	41000	4889
déméthylcitalopram	7,4	780	26000	105
didéméthylcitalopram	24	1500	12000	63
oxyde-N-citalopram	56	3200	>100000	57

Les données indiquent que le citalopram constitue un inhibiteur puissant et spécifique de la 5-HT qui n'a aucune activité sur le recaptage neuronal de la noradrénaline (NA) ou de la dopamine (DA).

Les métabolites du citalopram sont également des inhibiteurs spécifiques du recaptage de la 5-HT, mais sont moins actifs que le médicament mère.

La sélectivité d'un ISRS est déterminée par le coefficient de la concentration inhibitrice du recaptage *in vitro* de la NA et de la 5-HT. Selon ce critère, le citalopram constitue un ISRS hautement sélectif.

#### b) Effet sur les récepteurs des neurotransmetteurs

Le citalopram ne possède aucune affinité ou très peu d'affinité pour un grand nombre de récepteurs, y compris les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>2</sub>, les récepteurs dopaminergiques D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>, les récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , et  $\beta$ , les récepteurs histaminiques H<sub>1</sub>, les récepteurs muscariniques cholinergiques, ainsi que les récepteurs des benzodiazépines et des opioïdes.

Une série de tests fonctionnels *in vitro* sur des organes isolés de même que des tests fonctionnels *in vivo* ont permis de confirmer l'absence d'affinité des récepteurs.

#### Effets sur le comportement

Dans le cadre d'un « paradigme de désespoir comportemental », les souris entraînées à nager dans un bocal finissent par devenir immobiles. Ce comportement était renversé proportionnellement à la dose de citalopram administrée.

Les précurseurs de la 5-HT, le tryptophane et la 5-HTP, induisent chez la souris et le rat un syndrome de la 5-HT qui se caractérise par des tremblements, une hyperactivité, une démarche anormale, une lordose et une abduction des membres postérieurs. Le citalopram a potentialisé ces manifestations comportementales. Les métabolites diméthyl, didiméthyl et oxyde-N étaient moins puissants que le médicament mère.

Les secousses de la tête caractéristiques induites par la coadministration d'un IMAO et de 5-HTP ont été potentialisées par le citalopram. Cependant, les secousses de la tête induites par la quipazine, un mimétique direct de la 5-HT, ne sont pas affectées par le citalopram, ce qui signifie que le médicament n'a pas d'activité anti-5-HT.

Même s'il ne possède pas d'activité antinociceptive en soi, le citalopram a potentialisé l'effet antinociceptif de la morphine. Dans le cadre d'un paradigme de renforcement alimentaire, le citalopram, administré selon horaires variables, n'a pas affecté la réponse des pigeons, mais a potentialisé la diminution de réponse induite par la 5-HTP.

Chez le rat, le citalopram n'a pas facilité l'autostimulation, n'a pas remplacé la d-amphétamine, le d-LSD ou le 8-OHDPAT dans le cadre d'un paradigme de différenciation médicamenteuse et n'a pas non plus entraîné une augmentation de la consommation d'éthanol lors d'un test de préférence entre l'éthanol et l'eau. En fait, lors de cette dernière expérience, le citalopram a même réduit la consommation d'éthanol. Ces expériences indiquent que le citalopram ne ferait pas l'objet d'abus de consommation et n'entraînerait pas de dépendance.

Le citalopram a présenté un léger effet protecteur contre les convulsions induites par électrochoc à puissance maximale, les convulsions induites par l'isoniazide et les crises audiogènes. Cependant, lors d'études de toxicité, des convulsions ont été observées en présence de taux plasmatiques très élevés de citalopram (voir TOXICOLOGIE).

#### Effets cardiovasculaires

Le citalopram a bloqué les canaux hERG d'expression hétérologue dans des cellules d'ovaire de hamster chinois transfectées à une  $CI_{50}$  de 4  $\mu$ M.

Des doses uniques de 5 mg/kg de citalopram par voie orale ont causé d'importantes fluctuations de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque chez des chiens conscients. Une dose de 10 mg/kg a entraîné une tachycardie et une hypertension. L'ÉCG est demeuré inchangé.

Chez des chats anesthésiés, des doses uniques de 35 mg/kg par voie orale ont diminué les paramètres suivants : la tension artérielle moyenne, la pression télédiastolique ventriculaire gauche, la contractilité, le rendement cardiaque, le débit systolique et le débit cardiaque. Il y a eu augmentation de la résistance périphérique. Les anomalies observées au niveau de l'ÉCG incluaient des altérations de la conduction, des changements de rythme et l'inversion de l'onde T chez 2 des 6 chats.

D'autres effets cardiovasculaires du citalopram et son métabolite sont décrits à la section TOXICOLOGIE.

### **Pharmacocinétique chez l'animal**

#### Absorption

La cinétique du citalopram chez la souris, le rat et le chien se caractérise par une absorption rapide et un  $T_{max}$  variant de 0,5 à 4 heures. Contrairement à l'homme, on a démontré que, chez l'animal, un important métabolisme de premier passage diminuait la biodisponibilité systémique du citalopram.

#### Distribution

L'analyse pharmacocinétique des données suivant l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse suggère un modèle de distribution bicompartimentale. Des quantités importantes du médicament et de ses métabolites déméthylés ont été observées dans les poumons, le foie et les reins, ainsi que dans la partie inférieure du cœur et du cerveau. Il a été démontré que le citalopram et ses métabolites déméthylés traversent la barrière placentaire et que des petites quantités sont excrétées dans le lait.

On estime que le citalopram se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 70 à 80 %, mais on ignore toutefois à quelle(s) protéine(s).

Tant chez la souris que chez le chien, les concentrations tissulaires du médicament mère, de même que celles des métabolites déméthylés, augmentaient lorsque la dose augmentait, mais pas nécessairement de manière proportionnelle à la dose. Le taux de métabolites didéméthylés versus le médicament mère était plus élevé chez le chien que chez la souris, donnant lieu à un rapport

citalopram/didéméthylcitalopram plus faible chez le chien, particulièrement dans le cœur et les reins.

### Métabolisme

On n'a relevé aucune différence qualitative majeure du métabolisme du citalopram entre l'homme et les animaux. Le citalopram est métabolisé en déméthylcitalopram, didéméthylcitalopram, oxyde-N-citalopram et en acide propionique désaminé.

Les taux de déméthylcitalopram et de didéméthylcitalopram sont plus élevés chez la souris, le rat et le chien que chez l'homme.

### Élimination

L'élimination du citalopram suite à l'administration d'une dose unique est rapide, sa demi-vie variant de 1,5 - 2 heures chez la souris et de 3,5 - 8 heures chez le chien. Chez le chien, la demi-vie est prolongée avec l'augmentation des doses en raison de la saturation du métabolisme de premier passage.

Suite à l'administration d'une dose de 20 mg/kg de citalopram marqué au <sup>14</sup>C chez le rat, des quantités à peu près égales de la dose ont été excrétées dans l'urine et dans les fèces, avec un taux de récupération total d'environ 80 %.

### Toxicocinétique

Des taux plasmatiques ont été établis lors de plusieurs études de toxicité à long terme. Le tableau ci-dessous résume les résultats de certaines de ces études.

<b>Espèces</b>	<b>Étude</b>	<b>Dose mg/kg</b>	<b>CT<sup>a</sup> ng/mL</b>	<b>DCT<sup>b</sup> ng/mL</b>	<b>DDCT<sup>c</sup> ng/mL</b>
<b>Rat<sup>d</sup></b>	Toxicité 12 mois p.o. (alimentation)	32	Mâle 330 Femelle 334	474 391	246 204
		60	Mâle 690 Femelle 826	989 862	497 290
		120	Mâle 1 163 Femelle 1 286	1 947 1 655	758 577
<b>Chien<sup>e</sup></b>	Toxicité 12 mois p.o. (capsules)	1	19	22	95
		3	350	170	314
		8	1218	586	574
<b>Homme</b>	Doses multiples p.o. 6 semaines	0,3	39	13	3,7
		0,6	83	28	5,2
		0,9	121	41	6,3

a: citalopram; b: déméthylcitalopram; c: didéméthylcitalopram; d: valeur moyenne à 52 semaines;  
e: 2 heures après l'administration--semaine 52 (groupes recevant les doses de 1 et 3 mg/kg), semaine 57 (groupe recevant la dose de 8 mg/kg).



Les données indiquent que les taux plasmatiques de citalopram, de même que ceux des métabolites déméthylés, sont considérablement plus élevés chez l'animal que chez l'homme. La dose approximative de 0,9 mg/kg chez l'homme correspond à la posologie maximale recommandée (60 mg/jour). Les taux plasmatiques du médicament-mère observés chez le rat et le chien aux doses maximales, étaient environ dix fois supérieurs chez les animaux par rapport à l'homme, tandis que les taux de métabolites didéméthyl étaient presque cent fois supérieurs. Chez le rat, on n'a pas observé de dose sans effet observable dans le cadre de cette étude; à faible dose, une faible vacuolisation des hépatocytes avec stéatose a été observée et on a noté une accumulation de cellules spumeuses dans les poumons. Ces changements étaient réversibles. Chez le chien, la dose sans effet observé était de 3 mg/kg.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Les valeurs DL<sub>50</sub> pour le citalopram variaient entre 900 et 1 700 mg/kg suite à l'administration orale et de 38 à 74 mg/kg suite à l'administration intraveineuse. Par contre, un certain degré de mortalité a également été observé dans la fourchette posologique de 400 à 600 mg/kg, indiquant une courbe dose-réponse très plane pour la mortalité. La sédation et les tremblements constituaient les signes de toxicité, tandis des convulsions survenaient à des doses approchant ou excédant les valeurs de DL<sub>50</sub>.

#### DL<sub>50</sub> chez la souris et le rat (mg/kg de poids corporel)

Espèces	Sexe	Voie d'administration				
		i.v.	p.o.	i.p.	s.c.	i.m.
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 pour déterminer le potentiel de toxicité cardiovasculaire du citalopram. Aucune cardiotoxicité n'a été observée lors de ces études, mais des convulsions toniques-cloniques ont été détectées suite à l'administration orale de 20 à 40 mg/kg, ainsi qu'après la perfusion lente par intraveineuse de 20 à 24 mg/kg. La concentration plasmatique critique pour la manifestation de convulsions était d'environ 1 950 ng/ml.

### Toxicité chronique

Des études toxicologiques avec dosage quotidien ont été menées sur des périodes allant jusqu'à 26 semaines chez la souris et sur des périodes allant jusqu'à 52 semaines chez le rat et le chien. Lors de ces études d'innocuité à long terme, l'évaluation continue des taux plasmatiques a déterminée que les animaux avaient été exposés à des taux de citalopram moyens d'environ 1 200 mg/mL (chiens et rats) et de 2 900 mg/mL (souris), ainsi qu'à des taux substantiels de déméthylcitalopram [jusqu'à environ 1 800 ng/mL (rats), 600 ng/mL (chiens,) 1 150 ng/mL (souris)] et de

didéméthylcitalopram [jusqu'à environ 650 ng/mL (rats), 600 ng/mL (chiens), 300 ng/mL (souris)].

Mis à part les caractéristiques fonctionnelles et comportementales liées à une hyperstimulation de la 5-HT (hyperactivité, tremblements, rigidité de la queue, mydriase, diminution de la consommation de nourriture, diminution de la prise de poids), les études ont démontré deux observations liées au traitement chez les rongeurs, soit l'infiltration graisseuse (stéatose) du foie et la lipidose (vacuolisation des lymphocytes). Ces deux effets étaient réversibles. On a également observé chez le rat des cas de dégénérescence de la rétine et d'atrophie des testicules.

Chez le chien, deux effets liés au traitement ont été observés. Premièrement, on observait des convulsions et la mort lorsque le taux plasmatique de citalopram excédait 1 950 ng/ml (p.o. ou i.v.). Deuxièmement, on observait des arythmies ventriculaires fatales en présence de taux combinés élevés du métabolite didéméthyl (environ 300 ng/ml) et de citalopram (environ 1 950 ng/ml) suite à une perfusion intraveineuse.

#### Infiltration lipidique du foie chez les rongeurs

On a observé une stéatose hépatique (infiltration lipidique du foie) pour la première fois suite à une étude par gavage d'une durée de 3 mois chez des rats à qui on administrait entre 8 et 32 mg/kg/jour de citalopram. Tous les rats mâles ont présenté une stéatose hépatique liée à la dose, mais aucune femelle n'a été atteinte, quelle que soit la dose administrée. Une stéatose hépatique a également été observée chez des rats mâles à la suite d'une étude de 4 semaines, mais seulement à des doses considérablement plus élevées (> 160 mg/kg). Chez les femelles, on n'a observé qu'une stéatose hépatique minime avec une dose de 200 mg/kg/jour.

#### Lipidose (phospholipides) chez les rongeurs

La phospholipidose, observée chez les rongeurs, consiste en une accumulation anormale de phospholipides dans les cellules phagocytaires et les cellules qui catabolisent les biomembranes, telles que les macrophages alvéolaires pulmonaires et les leucocytes en circulation (surtout les lymphocytes).

Une phospholipidose s'est développée chez les rats recevant des doses quotidiennes de citalopram de 120 mg/kg et on a observé une légère vacuolisation des lymphocytes périphériques chez les souris après l'administration d'une dose quotidienne de 100 mg/kg dans le cadre d'études d'une durée respective de 52 et 26 semaines. Ces deux états étaient réversibles en dedans de 3 - 4 semaines.

#### Dégénérescence/atrophie de la rétine chez le rat

Lors de l'étude de carcinogénicité chez le rat, on a relevé un léger accroissement de l'opacité du cristallin proportionnel à la dose, affectant uniquement les rats mâles. On a aussi observé une incidence/sévérité accrue de la dégénérescence/atrophie de la rétine chez le groupe recevant la dose élevée (80 mg/kg/jour). L'incidence était plus élevée chez les femelles, mais plus de femelles que de mâles ont survécu à l'étude. Un pathologiste indépendant a conclu que les modifications rétinienne étaient vraisemblablement dues à un accroissement de la dilatation de la pupille induite par le médicament (mydriase), ce qui a accru le risque de dommages à la rétine du rat albinos, déjà sensible à la lumière.

### Atrophie testiculaire chez le rat

Chez le rat, on a observé une atrophie des testicules suivant l'administration des doses de 60 mg/kg/jour et de 120 mg/kg/jour de citalopram dans le cadre d'une étude de toxicité d'une durée de 52 semaines.

### Convulsions et décès chez le chien

Des études de toxicité ont permis de déterminer que l'administration de citalopram entraînait des arythmies ventriculaires fatales chez le chien. Par conséquent, on a entrepris d'autres études afin d'élucider le mécanisme causal de cette manifestation et d'établir sa pertinence chez l'humain.

Ces études ont permis de déterminer que :

- la perfusion intraveineuse d'une dose de 20 mg/kg de citalopram entraînait des convulsions. À cette dose, le taux sanguin de citalopram s'élevait à 1 950 ng/mL. En présence de diazépam, également administré par perfusion intraveineuse, des doses supérieures de citalopram pouvaient être infusées, soit jusqu'à 70 mg/kg (6 800 ng/mL);
- La perfusion par voie i.v. de l'intervalle QT à la dose de 5 mg/kg correspondaient à des concentrations sanguines de 300 ng/mL du métabolite. L'allongement de l'intervalle QT était proportionnel à la dose.
- Lors de l'administration intraveineuse concomitante de 20 mg/kg de citalopram et de 5 mg/kg de didéméthylcitalopram (en présence de diazépam pour prévenir les convulsions), 5 des 9 chiens sont morts des suites d'une fibrillation ventriculaire. À ces doses, les taux plasmatiques de citalopram et de didéméthylcitalopram étaient respectivement de 1 950 ng/mL et de 300 ng/mL.

Comme on peut le constater dans le tableau ci-dessous, il y a un écart substantiel entre les taux plasmatiques de citalopram et de ses métabolites entre le chien et l'humain, aux doses thérapeutiques recommandées.

<b>Traitement</b>	<b>Chien</b> Fibrillation ventriculaire	<b>Patients</b> À l'état d'équilibre suite à l'administration d'une dose de 60 mg/jour de citalopram
Citalopram, 20 mg/kg	1950 ng/mL	121 ng/mL
<b>Plus</b> Didéméthylcitalopram, 5mg/kg	300 ng/mL	6,3 ng/mL

### Toxicité pour la reproduction

Le citalopram n'a eu aucune incidence sur le rendement reproducteur du rat à des doses allant jusqu'à 16 mg/kg/jour (mâles) et 32 mg/kg/jour (femelles).

Lors des études de tératologie menées sur le rat, on a observé des effets sur la progéniture à des doses toxiques pour la mère. On a relevé une toxicité développementale minimale à une dose de 32 mg/kg/jour, qui s'est manifestée en tant que faible incidence de résorption, de légère diminution

du poids des fœtus et des rats, ainsi que de faibles délais réversibles de l'ossification et du développement postnatal.

Chez le lapin, les doses égales et supérieures à 4,8 mg/kg/jour étaient toxiques pour les mères et les doses de 16 mg/kg/jour et plus ont entraîné des décès. Aucun effet sur le développement embryonnaire/fœtal n'a été relevé à la dose la plus élevée ayant pu être évaluée (16 mg/kg/jour).

Lors d'une étude sur le développement embryo-fœtal menée chez le rat, on a administré du citalopram par voie orale à raison de 32, 56 ou 112 mg/kg/jour à des rates gravides, pendant la période d'organogenèse; la forte dose – environ 18 fois plus élevée, compte tenu de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>), que la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH), à savoir 60 mg/jour – a diminué la croissance et la survie embryo-fœtales, en plus d'accroître l'incidence des anomalies fœtales (cardiovasculaires et squelettiques, notamment). Cette dose s'est révélée toxique pour la mère également (manifestations cliniques, gain de poids moindre). La dose sans effet sur le développement, soit 56 mg/kg/jour, est environ 9 fois plus élevée, en mg/m<sup>2</sup>, que la DMRH. Dans une seconde étude sur le développement embryo-fœtal réalisée chez le rat au moyen de doses comparables, on n'a pas noté d'augmentation des anomalies fœtales.

Lors d'une étude chez le lapin, on n'a pas observé d'effet délétère sur le développement embryo-fœtal à des doses ayant atteint 16 mg/kg/jour, soit approximativement 5 fois, en mg/m<sup>2</sup>, la DMRH. Bref, on a observé des effets tératogènes à une dose toxique pour la mère lors d'une étude sur le développement embryo-fœtal chez le rat, mais on n'a pas pu confirmer cette observation lors d'une seconde étude menée chez le rat ni lors d'une étude réalisée chez le lapin.

On a administré du citalopram (4,8, 12,8 ou 32 mg/kg/jour) à des rates à partir de la fin de la gestation jusqu'à celle du sevrage; chez les petits des mères traitées par la dose la plus forte – équivalant à environ 5 fois, en mg/m<sup>2</sup>, la DMRH – on a noté une mortalité accrue des rats au cours des 4 premiers jours de vie et un retard de croissance persistant. La dose sans effet toxique, à savoir 12,8 mg/kg/jour, est approximativement 2 fois plus élevée, en mg/m<sup>2</sup>, que la DMRH. On a relevé des effets semblables sur la mortalité et la croissance de la progéniture de femelles traitées pendant toute la gestation et au début de la lactation par des doses  $\geq 24$  mg/kg/jour, soit environ 4 fois, en mg/m<sup>2</sup>, la DMRH. La dose sans effet toxique n'a pas été déterminée dans cette étude.

#### Potentiel mutagène

Le citalopram n'a présenté aucune activité mutagène lors de la plupart des tests *in vitro* (test d'Ames à base de salmonelle; test sur les aberrations chromosomiques à l'aide de cultures de lymphocytes humains; test de mutation génétique à l'aide de cultures de cellules de lymphome de la souris L5178Y) et des tests *in vivo* (test du micronoyau; test de synthèse non programmée d'ADN). La mutagénicité du citalopram a toutefois été observée dans le cadre de certains essais *in vitro* (test d'Ames à base de salmonelle et test sur des cellules pulmonaires de hamster chinois).

#### Cancérogénicité

Le citalopram n'a présenté aucune activité cancérogène chez la souris à des doses quotidiennes variant entre 40 et 240 mg/kg (1,5 an) et chez le rat à des doses allant de 8 à 80 mg/kg (2 ans). On a relevé une incidence accrue de carcinomes de l'intestin grêle chez les rats ayant reçu des doses de 8 mg/kg/jour et de 24 mg/kg/jour de citalopram, mais pas chez les rats traités à l'aide d'une dose de 80 mg/kg/jour.

## **RÉFÉRENCES**

### **PRÉCLINIQUES/*IN VITRO***

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

### **REVUES CLINIQUES**

1. Ahlfors UG, Elovaara S, Harma P, et al. Clinical multicentre study of citalopram compared double-blindly with mianserin in depressed patients in Finland. *Nord Psykiatr Tidsskr* 1988; 42(3): 201-210.
2. Andersen J, Bech P, Benjaminsen S, et al. Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. *Psychopharmacology* 1986; 90:131-138.
3. Baldwin D, Johnson FN. Tolerability and safety of citalopram. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6:315-325.
4. Baumann P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31(6): 444-469.
5. Baumann P, Souche A, Montaldi S, et al. A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16(4): 307-314.
6. Bertilsson L, Dahl M-L. Polymorphic drug oxidation: Relevance to the treatment of psychiatric disorders. *CNS drugs* 1996; 5(3): 200-223.
7. Bouchard JM, Delaunay J, Delisle JP, et al. Citalopram versus maprotiline: a controlled clinical multicentre trial in depressed patients. *Acta psychiatr scand* 1987; 76: 583-592.

8. Christensen P, Thomsen HY, Pedersen OL, et al. Orthostatic side effects of clomipramine and citalopram during treatment for depression. *Psychopharmacology* 1985; 86: 383-385.
9. de Wilde J, Mertens C, Over Ø KF, et al. Citalopram versus mianserin. A controlled, double-blind trial depressed patients. *Acta psychiatr scand* 1985; 72: 89-96.
10. Fuglum E, Rosenberg C, Damsbo N, et al. Screening and treating depressed patients. A comparison of two controlled citalopram trials across treatment settings: hospitalized patients vs patients treated by their family doctors. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94(1): 18-25.
11. Gottfries CG. Scandinavian experience with citalopram in the elderly. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11(Suppl 1): 41-44.
12. Gravem A, Amthor KF, Astrup C, et al. A double-blind comparison of citalopram (Lu 10-171) and amitriptyline in depressed patients. *Acta psychiatr scand* 1987; 75: 478-486.
13. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, et al. Drug interactions with newer antidepressants: Role of human cytochromes P450, *J Clin Psychiatr* 1988; 59 (Suppl 15): 19-27.
14. Haffmans PMJ, Timmerman L, Hoogduin CAL, et al. Efficacy and tolerability of citalopram in comparison with fluvoxamine in depressed outpatients: a double-blind multicentre study. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11(3): 157-164.
15. Jeppesen U, Gram LF, Vistisen K, et al. Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51(1): 73-78.
16. Møller SE, de Beurs P, Timmerman L, et al. Plasma tryptophan and tyrosine ratios to competing amino acids in relation to antidepressant response to citalopram and maprotiline. A preliminary study. *Psychopharmacology* 1986; 88: 96-100.

17. Montgomery SA, Rasmussen JGC, Lyby K, et al. Dose response relationship of citalopram 20 mg, citalopram 40 mg and placebo in the treatment of moderate and severe depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 6(Suppl 5): 65-70.
18. Montgomery SA, Rasmussen JGC. Citalopram 20 mg, Citalopram 40 mg and placebo in the prevention of relapse of major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 6 (Suppl 5): 71-73.
19. Montgomery SA, Rasmussen JGC, Tanghøj P. A 24-week study of 20 mg citalopram, 40 mg citalopram, and placebo in the prevention of relapse of major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 8: 181-188.
20. Montgomery SA, Pedersen V, Taghøj, et al. The optimal dosing regimen for citalopram – a meta-analysis of nine placebo-controlled studies. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9(Suppl 1): 35-40.
21. Muldoon C. The safety and tolerability of citalopram. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11(Suppl 1): 35-40.
22. Neuvonen PJ, Pohjola-Sintonen S, Tacke U, et al. Five fatal cases of serotonin syndrome after moclobemide-citalopram or moclobemide-clomipramine overdoses. *Lancet* 1993; 342: 1419.
23. Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, et al. A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta psychiatr scand* 1992; 86: 138-145.
24. Östrom M, Eriksson A, Thorson J, et al Fatal overdose with citalopram. *Lancet* 1996; 348: 339-340.
25. Patris M, Bouchard J-M, Bougerol T, et al. Citalopram versus fluoxetine: a double-blind, controlled, multicentre, phase III trial in patients with unipolar major depression treated in general practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11(2): 129-136.

26. Priskorn M, Sidhu JS, Larsen F, et al. investigation of multiple dose citalopram on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of racemic warfarin. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 199-202.
27. Robert Ph, Montgomery SA. Citalopram in doses of 20-60 mg is effective in depression relapse prevention: a placebo-controlled 6 month study. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10 (Suppl 1): 29-35.
28. Rosenberg C, Dambo N, Fuglum E, et al. Citalopram and imipramine in the treatment of depressive patients in general practice. A Nordic multicentre clinical study. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9 (suppl 1): 41-48.
29. Timmerman L, de Beurs P, Tan BK, et al. A double-blind comparative clinical trial of citalopram vs maprotiline in hospitalized depressed patients. *In Clin Psychopharmacol* 1987; 2: 239-253.
30. Timmerman L, Haffmans PMJ, Hoogduin CAL, et al. Citalopram in major depression: a comparative study with fluvoxamine, preliminary results. In: Beigel A, Lopez Ibor JJ, Costa e Silva JA, eds. *Past Present and Future of Psychiatry, IX World Congress of Psychiatry, Volume II, Rio De Janeiro, Brazil, June 6-12, 1993*. World Scientific, London, 1994; 982-986.
31. Von Moltke L.L et al. Citalopram and desmethylcitalopram in vitro: human cytochromes mediating transformation, and cytochrome inhibitory effects. *Biol Psychiatry* 1999; 46 (6): 839-849.
32. Witchel H.J. et al. Inhibitory actions of the selective serotonin re-uptake inhibitor citalopram on HERG and ventricular L-type calcium currents. *FEBS Letters* 2002, 512:59-66.
33. Monographie de produit, Celexa®, Numéro de contrôle 192636, Lundbeck Canada Inc., Montréal (Québec), Canada H3B 4W5, Date de révision : Le 16 juin 2016.



### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Pr RAN™-CITALO

Comprimés de citalopram, USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'RAN-CITALO et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Veuillez lire ces renseignements avant de commencer à prendre votre médicament. Conservez ce feuillet tout au long de votre traitement avec RAN-CITALO; vous pourriez vouloir le lire à nouveau. Ce feuillet est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'RAN-CITALO. Si vous avez des questions concernant ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Gardez toujours tout médicament hors de la portée des enfants.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit RAN-CITALO pour soulager vos symptômes de dépression. Pour profiter pleinement de l'innocuité et de l'efficacité d'un traitement avec ce type de médicament, vous devez être en mesure de bien communiquer votre condition, physique et mentale, à votre médecin.

##### Les effets de ce médicament :

**RAN-CITALO appartient à un groupe de médicaments appelés antidépresseurs, plus spécifiquement à une famille de médicaments nommés ISRS (Inhibiteurs Sélectifs du Recaptage de la Sérotonine).**

Il semblerait que le mécanisme d'action d'RAN-CITALO augmente les taux de sérotonine (5-hydroxytryptamine), un produit chimique présent dans le cerveau.

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

- Ne prenez pas RAN-CITALO en même temps que le pimozide.
- Ne prenez pas RAN-CITALO si vous prenez actuellement ou avez pris récemment des IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase), un type d'antidépresseur (p.ex., la sélégiline ou le moclobémide).
- Ne prenez pas RAN-CITALO si vous y êtes allergique ou si vous êtes allergique à un des composants de sa préparation (pour la liste des

composants, voir ci-dessous).

- Cessez de prendre RAN-CITALO et communiquez avec votre médecin sans tarder si vous ressentez une réaction allergique ou tout autre effet secondaire grave.
- Ne prenez pas RAN-CITALO si on vous a diagnostiqué un syndrome du QT long congénital.

##### L'ingrédient médicinal :

Bromhydrate de citalopram

##### Les ingrédients non médicinaux :

Amidon de maïs, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, glycérol, crospovidone, stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 4000 et dioxyde de titane

##### Les formes posologiques :

Les comprimés RAN-CITALO à 20 mg ou 40 mg sont disponibles en plaquettes alvéolées ou en flacons.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Pour profiter pleinement de l'innocuité et de l'efficacité d'un traitement avec ce type de médicament, vous devez être en mesure de bien communiquer votre condition, physique et mentale, à votre médecin.**

L'emploi d'RAN-CITALO n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

##### Apparition ou aggravation de troubles émotionnels ou comportementaux

En particulier au cours des premières semaines du traitement ou lorsqu'on ajuste les doses, il se peut qu'un petit nombre de patients qui prennent des médicaments de ce genre ressentent une aggravation plutôt qu'une amélioration de leur état; par exemple, ils peuvent ressentir des sensations inhabituelles d'agitation, d'hostilité ou d'anxiété ou avoir des pensées impulsives ou perturbatrices, telles que vouloir s'infliger des blessures ou blesser autrui. Les idées et comportements suicidaires surviennent à n'importe quel âge, mais les patients de 18 à 24 ans sont probablement plus à risque. Si vous-même ou une personne dont vous avez le soin présentez de tels symptômes, **veuillez consulter votre médecin sans tarder. L'étroite surveillance d'un médecin s'impose en pareil cas. Ne prenez pas vous-même la décision d'arrêter de prendre votre médicament.**

Ces pensées risquent davantage de surgir si vous avez déjà envisagé de vous faire du mal.

Il serait peut-être bon de parler de votre dépression ou de votre anxiété à un proche ou à un ami, et de l'inviter à lire le présent dépliant. Vous pourriez aussi lui demander de

vous avertir s'il perçoit une aggravation de votre état ou s'inquiète d'un éventuel changement de comportement.

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

**Si vous prenez déjà RAN-CITALO et venez d'apprendre que vous êtes enceinte, informez-en immédiatement votre médecin. Si vous planifiez une grossesse, vous devriez également consulter votre médecin.**

**Complications possibles à la naissance (en raison de la prise d'un antidépresseur de nouvelle génération, dont RAN-CITALO) :**

Certains rapports de pharmacovigilance après la mise en marché indiquent que certains nouveau-nés de mères prenant un ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) comme RAN-CITALO ou d'autres antidépresseurs récents pendant la grossesse ont contracté des complications à la naissance nécessitant une hospitalisation prolongée, un soutien de la respiration par des moyens artificiels et une alimentation par gavage. Parmi les symptômes signalés, on compte la difficulté à se nourrir et à respirer, les convulsions, les muscles soit trop tendus, soit trop détendus, l'agitation et les pleurs incessants. Dans la plupart des cas, le nouvel antidépresseur avait été pris au cours du troisième trimestre de la grossesse. Ces symptômes sont cohérents soit avec un effet indésirable direct de l'antidépresseur sur le nourrisson, soit possiblement avec un syndrome de sevrage causé par le retrait soudain du médicament. Ces symptômes se résorbent généralement avec le temps. Toutefois, si votre nourrisson subit l'un ou l'autre de ces symptômes, communiquez dès que possible avec un médecin.

**Hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAPP) et antidépresseurs de nouvelle génération :**

Des renseignements préliminaires suggèrent que la prise d'un ISRS au cours de la deuxième moitié de la grossesse pourrait être associée à un risque accru d'apparition d'une maladie pulmonaire grave chez le bébé, appelée hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN) qui provoque, peu après la naissance, des difficultés respiratoires chez le nouveau-né. Selon l'étude, les enfants nés avec cette pathologie sont 6 fois plus susceptibles qu'un nouveau-né en santé d'avoir été exposé à un ISRS. Dans la population en général, environ 1-2 nouveau-nés sur 1 000 sont atteints d'HTAPPN.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez un ISRS, ou un autre antidépresseur récent, vous devriez discuter des risques et bienfaits des diverses options thérapeutiques avec votre médecin. Il est très important que vous NE cessiez PAS de prendre ces médicaments sans d'abord avoir consulté votre médecin.

**Risque de fracture osseuse :**

La prise de citalopram peut augmenter votre risque de fracture si vous êtes âgé, atteint d'ostéoporose ou particulièrement vulnérable aux fractures osseuses. Vous devez faire très attention pour éviter les chutes, en particulier si vous avez des étourdissements ou si votre pression sanguine est basse.

**Glaucome à angle fermé :**

RAN-CITALO peut causer une dilatation de la pupille pouvant déclencher une crise aiguë de glaucome chez le patient dont les angles oculaires sont étroits. Un examen des yeux avant le début du traitement par RAN-CITALO pourrait vous aider à déterminer si vous risquez de développer un glaucome à angle fermé. Obtenez une aide médicale d'urgence si :

- vous avez des douleurs aux yeux;
- votre vue change;
- vos yeux ou le pourtour de ceux-ci enflent ou deviennent rouges.

**Avant de prendre RAN-CITALO, informez votre médecin ou votre pharmacien :**

- de tous vos problèmes médicaux, y compris les problèmes cardiaques, les antécédents de crises épileptiques, le trouble bipolaire (psychose manico-dépressive), les maladies du foie ou du rein ou le diabète.
- si vous souffrez de troubles hémorragiques ou si on vous a dit que votre taux de plaquettes était faible.
- si vous avez des antécédents personnels ou familiaux d'allongement de l'intervalle QT/QTc.
- si vous avez des antécédents personnels d'évanouissements.
- si vous avez des antécédents familiaux de mort subite cardiaque à < 50 ans.
- si vous avez des antécédents personnels de déséquilibres électrolytiques (p. ex., faibles taux sanguins de potassium, de magnésium ou de calcium) ou de problèmes qui pourraient causer des déséquilibres électrolytiques (p. ex., vomissements, diarrhée, déshydratation).
- si vous souffrez de glaucome ou présentez une élévation de la pression dans les yeux.
- si vous avez des antécédents personnels de troubles alimentaires ou si vous suivez un régime alimentaire strict.
- si vous avez récemment subi une fracture osseuse, si vous avez reçu un diagnostic d'ostéoporose ou si vous présentez des facteurs de risque d'ostéoporose.
- si vous êtes enceinte ou envisagez une grossesse, ou si vous allaitez.
- de tout médicament (avec ou sans ordonnance) que vous prenez ou avez pris au cours des derniers 14 jours, particulièrement s'il s'agit d'un inhibiteur de la monoamine oxydase, du pimozide, de tout autre

- antidépresseur, des triptans (antimigraineux), du lithium, du tramadol ou de médicaments contenant du tryptophane.
- de vos habitudes de consommation d'alcool et/ou de drogues.
- des produits naturels ou à base d'herbes médicinales que vous prenez (p. ex., le millepertuis).
- si vous conduisez un véhicule ou effectuez des tâches dangereuses dans le cadre de votre travail.

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

### Interactions médicamenteuses graves

#### Ne prenez pas RAN-CITALO si vous prenez ou avez pris récemment :

- Un inhibiteur de la monoamine oxydase (p. ex., phénelzine, tranlycypromine, moclobémide ou sélégiline)
- Du pimozide
- Du linézolide (un antibiotique)
- Du bleu de méthylène (par voie intraveineuse)

La liste ci-après des médicaments qui pourraient augmenter le risque d'effets secondaires pendant que vous prenez RAN-CITALO est partielle et non exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre un autre médicament (sur ordonnance, en vente libre ou à base de plantes médicinales) en même temps qu'RAN-CITALO.

D'autres médicaments susceptibles d'interagir avec RAN-CITALO incluent :

- Médicaments qui traitent les troubles du rythme cardiaque (antiarythmiques)
- Antipsychotiques
- Opioïdes contre la douleur
- Médicaments contre les infections
- Médicaments contre les nausées et les vomissements
- Médicaments pour traiter le cancer
- Médicaments pour traiter l'asthme
- Diurétiques (médicaments qui font uriner)
- Carbamazépine
- Autres ISRS p.ex., Cipralex® (escitalopram) ou tout autre antidépresseur (p. ex., imipramine, désipramine)
- Lithium
- Tryptophane
- Cimétidine
- Triptans (p.ex., sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan)
- Fluconazole, kétoconazole, itraconazole

- Érythromycine
- Warfarine
- Oméprazole
- Toute plante médicinale comme le millepertuis
- Certains médicaments pouvant agir sur la coagulation sanguine et augmenter les saignements, tels que les anticoagulants oraux (p. ex., warfarine, dabigatran), l'acide acétylsalicylique (p. ex., aspirine) et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex., ibuprofène)
- Certains médicaments visant à soulager la douleur, comme le fentanyl (employé en anesthésie ou pour atténuer la douleur chronique), le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine.
- Certains médicaments employés pour calmer la toux, comme le dextrométhorphan.

Ne consommez pas d'alcool pendant la prise d'RAN-CITALO.

Les médicaments de la même classe qu'RAN-CITALO peuvent accroître le risque de saignement, comme les saignements de nez, les « bleus » et même les hémorragies mortelles. Ce risque est encore plus élevé si vous avez des antécédents de trouble de la coagulation ou si vous prenez un médicament qui agit sur les plaquettes.

L'administration d'un ISRS chez un patient diabétique peut modifier le contrôle glycémique (hypoglycémie et hyperglycémie).

Informez votre médecin de tous les médicaments (sur ordonnance ou en vente libre) et produits de santé naturels que vous prenez ou pensez prendre.

## BONNE UTILISATION DE CE MÉDICAMENT

### Posologie habituelle :

- Il est important de prendre RAN-CITALO précisément comme vous l'a prescrit votre médecin.
- Normalement, votre médecin vous prescrira 20 mg par jour, que vous devez prendre en une seule dose, de préférence à la même heure chaque jour. Si vous êtes une personne âgée, le médecin pourrait vous prescrire une dose plus faible. Cette dose peut être augmentée. Ne modifiez jamais votre dose d'RAN-CITALO ni celle d'une personne que vous aidez, sauf à la demande du médecin. Les directives en matière de posologie doivent être suivies à la lettre. Ne prenez jamais plus de médicament que la dose prescrite.

- Avalez les comprimés entiers avec un verre d'eau. Ne les mâchez pas. RAN-CITALO peut être pris avec ou sans aliments.
- Vous devez continuer de prendre RAN-CITALO même si vous ne vous sentez pas mieux, car il peut s'écouler plusieurs semaines avant que votre médicament n'agisse. L'amélioration pourrait être graduelle.
- Continuez de prendre RAN-CITALO tant que votre médecin vous le recommande. Ne cessez pas de prendre vos comprimés même si vous commencez à vous sentir mieux, à moins que votre médecin ne l'exige. Votre médecin pourrait vous recommander de continuer à prendre RAN-CITALO pendant plusieurs mois. Continuez de suivre les directives de votre médecin.

**Surdose :**

- Si, par accident, vous avez ingéré une trop grande quantité d'RAN-CITALO, communiquez immédiatement avec votre médecin ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne vous sentez pas malade. Si vous allez chez le médecin ou à l'hôpital, emportez votre contenant d'RAN-CITALO avec vous.

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

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose, prenez simplement la dose suivante au moment prévu. Ne doublez pas la dose pour compenser une dose oubliée.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

- RAN-CITALO peut provoquer des effets indésirables (effets secondaires). Ceux-ci peuvent inclure la fatigue, la sécheresse de la bouche, une sudation excessive, des tremblements, la nausée, la diarrhée, la somnolence (endormissement), un trouble de l'éjaculation et une infection des voies respiratoires supérieures.
- Communiquez avec votre médecin avant d'arrêter de prendre du citalopram ou d'en réduire la dose. Des symptômes comme les étourdissements, les rêves anormaux, les sensations de chocs électriques, l'agitation, l'anxiété, l'indifférence émotionnelle, la difficulté à se concentrer, les maux de tête, la migraine, les tremblements, les nausées, les vomissements, la transpiration ou d'autres

symptômes peuvent survenir lorsqu'on cesse de prendre du citalopram ou que la dose est réduite. De tels symptômes peuvent également se manifester si vous oubliez une dose. Ces symptômes disparaissent habituellement sans qu'un traitement soit nécessaire. Avertissez immédiatement votre médecin si vous éprouvez ces symptômes ou tout autre symptôme. Il se peut qu'il rectifie la dose de citalopram pour atténuer les symptômes.

- Les effets indésirables sont généralement faibles et disparaissent après quelques jours. S'ils sont incommodants ou s'ils persistent, ou si d'autres effets indésirables inhabituels se manifestent pendant votre traitement avec RAN-CITALO, veuillez consulter votre médecin.
- En général, RAN-CITALO ne modifie aucunement votre capacité à vaquer à vos activités quotidiennes habituelles. Cependant, il est préférable de ne pas conduire de voiture ni de faire fonctionner des machines tant que vous n'avez pas la certitude que la prise d'RAN-CITALO n'a pas d'effet négatif sur votre vigilance.
- Certains rapports de pharmacovigilance après la mise en marché indiquent que certains nouveau-nés de mères prenant un ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) comme RAN-CITALO, ou d'autres antidépresseurs récents, pendant la grossesse ont contracté des complications à la naissance nécessitant une hospitalisation prolongée, un soutien de la respiration par des moyens artificiels et une alimentation par gavage. Parmi les symptômes signalés, on compte la difficulté à se nourrir et à respirer, les convulsions, les muscles soit trop tendus, soit trop détendus, l'agitation et les pleurs incessants. Dans la plupart des cas, le nouvel antidépresseur avait été pris au cours du troisième trimestre de la grossesse. Ces symptômes sont cohérents soit avec un effet indésirable direct de l'antidépresseur sur le nourrisson, soit possiblement avec un syndrome de sevrage causé par le retrait soudain du médicament. Ces symptômes se résorbent généralement avec le temps. Toutefois, si votre nourrisson subit l'un ou l'autre de ces symptômes, communiquez dès que possible avec votre médecin.

Si vous êtes enceinte et prenez un ISRS, ou un autre antidépresseur récent, vous devriez discuter des risques et bienfaits des diverses options thérapeutiques avec votre médecin. Il est très important que vous NE cessiez PAS de prendre ces médicaments sans d'abord avoir consulté votre médecin.

Si vous ressentez des symptômes pouvant être évocateurs d'un trouble du rythme cardiaque, comme les étourdissements, les palpitations, les évanouissements ou

les crises, vous devriez solliciter sans tarder des soins médicaux.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>				
Symptôme/ effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins médicaux d'urgence
		Seule-ment si grave	Dans tous les cas	
Peu fréquent	<b>Faible taux de plaquettes :</b> Ecchymoses (bleus) ou saignements inhabituels de la peau ou d'autres régions		✓	
	<b>Manie :</b> Hyperactivité du comportement et des pensées		✓	
Rare	<b>Saignements gastro-intestinaux:</b> Vomissements de sang ou sang dans les selles		✓	
	<b>Glaucome :</b> Douleur oculaire, changements visuels, enflure ou rougeur des yeux ou du pourtour des yeux		✓	
	<b>Faible taux de sodium dans le sang :</b> Symptômes de fatigue, de faiblesse et de confusion s'accompagnant de douleur, raideur ou incoordination musculaires		✓	
	<b>Syndrome sérotoninergique :</b> Combinaison de l'ensemble ou de certains des symptômes suivants: agitation, confusion, tremblements, secousse musculaire, forte fièvre			✓

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>				
Symptôme/ effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins médicaux d'urgence
		Seule-ment si grave	Dans tous les cas	
Très Rare	<b>Trouble du foie :</b> Symptômes comprenant nausées, vomissements, perte d'appétit s'accompagnant de démangeaisons, jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées		✓	
Très Rare	<b>Crises convulsives :</b> Perte de conscience s'accompagnant de tremblements incontrôlables		✓	
Voir la section mises en garde et précautions	<b>Akathisie :</b> Sensation d'agitation et incapacité de rester assis ou debout sans bouger		✓	
	<b>Apparition ou aggravation de problèmes émotifs ou comportementaux</b>		✓	
Fréquence inconnue	Fréquence ou rythme cardiaque anormal(e), palpitations, évanouissement		✓	
	<b>Signes de graves réactions cutanées, p.ex. syndrome de Steven Johnson (SSJ) :</b> (éruption cutanée, rougeurs, ampoules aux lèvres, aux yeux ou à la bouche, desquamation, accompagnée de fièvre, frissons, maux de tête, toux et courbatures			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous avez un effet secondaire inattendu, quel qu'il soit, pendant que vous prenez ce médicament, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Comme pour tout médicament, gardez RAN-CITALO hors de la portée et de la vue des enfants. Conservez vos comprimés à température ambiante (15-30°C), à l'abri de l'humidité.

Gardez le contenant hermétiquement fermé.

Une date de péremption figure sur l'étiquette. Passé cette date, ne prenez pas votre médicament.

Si votre médecin vous dit de cesser de prendre votre médicament, vous devriez retourner tous les comprimés restants au pharmacien, à moins que votre médecin vous dise de les conserver à la maison.

**N'OUBLIEZ PAS :** Ce médicament est pour VOUS. Seul un médecin peut le prescrire. Par conséquent, n'offrez-le jamais à une autre personne, même si les symptômes de cette personne semblent identiques aux vôtres.

## RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

On peut se procurer ce document, ainsi que la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc. au 1-866-840-1340.

Date de révision: Le 1 février 2017

### DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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

- Signalez en ligne au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Appelez sans frais le 1-866-234-2345
- Complétez un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et le faire parvenir :
  - Par télécopie au 1-866-678-6789, ou
  - Par la poste à : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 1908C  
Ottawa, ON K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices relatives à la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à :

[www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)

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