

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

<sup>Pr</sup> Comprimés d'Accel-Citalopram

Comprimés de Citalopram USP

Citalopram (sous forme de bromhydrate de citalopram)

10 mg, 20 mg et 40 mg

Antidépresseur

Distribué par :  
Accel Pharma Inc.  
99 Place Frontenac  
Pointe-Claire, Quebec  
H9R 4Z7

Date de révision :  
15 mai 2017

Numéro de contrôle de la soumission: 204367

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	28
SURDOSAGE .....	30
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	31
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	33
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	33
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>35</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	35
ESSAIS CLINIQUES .....	36
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	37
TOXICOLOGIE .....	41
RÉFÉRENCES .....	45
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>48</b>

Pr  
**Comprimés d'Accel-Citalopram**

Citalopram 10 mg, 20 mg et 40 mg (sous forme de bromhydrate de citalopram)

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique / Teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
orale	Comprimés de 10 mg, 20 mg et 40 mg	Amidon de maïs, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, copovidone, glycérine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, hypromellose, polyéthylène glycol 400 et dioxyde de titane. De l'oxyde ferrique rouge et de l'oxyde ferrique jaune sont inclus comme agents colorants.

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

**Adultes**

Les comprimés d'Accel-Citalopram (bromhydrate de citalopram) sont indiqués pour :

- Le soulagement des symptômes de la dépression

Le taux de récurrence a été considérablement plus faible chez les patients traités par citalopram que chez les patients recevant un placebo au cours de deux études contrôlées par placebo qui ont été menées pendant une période de 24 semaines auprès de patients qui avaient répondu à un traitement aigu de 6 à 8 semaines par le citalopram (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Toutefois, le médecin qui choisit de prescrire les comprimés d'Accel-Citalopram pendant des périodes prolongées doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du médicament pour chaque patient.

**Gériatrie (≥ 65 ans) :**

Il faut administrer de plus faibles doses aux patients âgés ainsi qu'une plus faible dose maximale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Gériatrie et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, gériatrie**).

**Pédiatrie (< 18 ans) :**

L'utilisation des comprimés d'Accel-Citalopram n'est pas indiquée chez les patients de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, association possible avec des changements comportementaux et affectifs, notamment les blessures volontaires**).

**CONTRE-INDICATIONS**

Patients hypersensibles au bromhydrate de citalopram ou à l'un des ingrédients de la préparation ou des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir la section **Formes posologiques, composition et conditionnement** de la monographie de produit.

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

Des cas de réactions graves ont été signalés chez des patients recevant un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) en combinaison avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou l'IMAO réversible (IMAR), moclobémide, et chez des patients qui avaient récemment discontinué de prendre un ISRS et avaient commencé à prendre un IMAO (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). La coadministration d'un ISRS avec un IMAO a donné lieu à des signalements d'effets graves, parfois mortels, notamment hyperthermie, rigidité, myoclonies, instabilité du système autonome accompagnée de fluctuations éventuelles des signes vitaux et de changements de l'état mental, dont une agitation extrême progressant en délire et coma. Certains cas ont présenté des caractéristiques semblables à celles du syndrome sérotoninergique.

Le citalopram ne doit donc pas être utilisé en association avec un IMAO, ni avant un délai de 14 jours après la fin d'un traitement par un IMAO (dont le linézolide, un antibiotique qui est un inhibiteur non sélectif réversible de la MAO et le bleu de méthylène, un IMAO). Pour les mêmes raisons, au moins 14 jours doivent s'écouler après avoir cessé le traitement par le citalopram avant de commencer à prendre un IMAO.

### **PIMOZIDE**

Le citalopram ne doit pas être utilisé en combinaison avec le médicament antipsychotique pimozide, car les résultats d'une étude contrôlée indiquent que leur utilisation concomitante est associée à un risque accru d'allongement de l'intervalle QT<sub>c</sub> comparativement à l'utilisation du pimozide seul. Cette interaction pharmacodynamique apparente s'est produite en l'absence d'interaction pharmacodynamique significative sur le plan clinique et son mécanisme est inconnu (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **PROLONGATION DE L'INTERVALLE QT**

L'utilisation des comprimés d'Accel-Citalopram est contre-indiquée chez les patients dont l'intervalle QT est prolongé de même que chez les personnes atteintes du syndrome du QT long congénital (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire/Prolongation de l'intervalle QT ; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation ; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, SURDOSAGE**).

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

#### **GÉNÉRALITÉS**

**ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET AFFECTIFS, NOTAMMENT LES BLESSURES VOLONTAIRES :**

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

- **De récentes analyses des bases de données sur l'innocuité, recueillies au cours d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur les ISRS et sur d'autres**

antidépresseurs plus récents, suggèrent que l'utilisation de ces médicaments chez des patients de moins de 18 ans peut être associée à des changements comportementaux et affectifs, notamment un risque accru d'idées et de comportements suicidaires comparativement au placebo.

- Les petits dénominateurs des bases de données provenant des essais cliniques, de même que la variabilité des taux obtenus avec les placebos empêchent de tirer des conclusions fiables sur les profils d'innocuité relatifs de ces médicaments.

#### **Populations d'âge adulte et pédiatrique : données supplémentaires**

- Des effets indésirables caractérisés par une forte agitation associée à des gestes autodestructeurs ou préjudiciables pour les autres ont été signalés au cours de certains essais cliniques et après la commercialisation de produits de la classe des ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents, tant chez les populations d'âge pédiatrique qu'adulte. Les événements du type agitation incluent : akathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, agressivité et dépersonnalisation. Dans certains cas, les événements se sont produits au cours des premières semaines qui ont suivi le début du traitement.
- Il est conseillé de suivre de près les patients de tous âges pour détecter les idées suicidaires et les autres indicateurs d'un comportement suicidaire potentiel. Cela doit comprendre un suivi des changements comportementaux et des émotions de type agitation.

*La FDA a effectué une méta-analyse des essais cliniques contrôlés par placebo portant sur l'utilisation des médicaments antidépresseurs chez des patients adultes âgés de 18 à 24 ans et atteints de troubles psychiatriques. Cette méta-analyse a démontré un risque accru de comportements suicidaires avec l'utilisation d'antidépresseurs comparativement au placebo.*

#### **Symptômes associés à l'arrêt du traitement**

**Les patients qui prennent actuellement du citalopram NE doivent PAS arrêter subitement de le prendre, à cause du risque d'apparition des symptômes associés à l'arrêt du traitement. Lorsque la décision médicale est prise d'arrêter de prendre un ISRS ou un autre médicament antidépresseur plus récent, il est recommandé de réduire les doses graduellement plutôt que brutalement.**

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

Lorsque le traitement est discontinué, les symptômes sont fréquents, en particulier si l'arrêt est subit (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables après l'abandon du traitement (ou la réduction de la dose)**).

Lorsque le traitement est discontinué, il convient de suivre les patients pour détecter les symptômes possiblement associés à l'arrêt du médicament. Le risque de symptômes associés à l'arrêt du traitement peut dépendre de plusieurs facteurs, notamment la durée et la dose du traitement et la rapidité de la réduction de la dose. Les étourdissements, les troubles sensoriels (les paresthésies, par exemple), les troubles du sommeil (notamment l'insomnie et l'intensité accrue des rêves), l'agitation ou l'anxiété, les nausées et/ou les vomissements, les tremblements

et les céphalées sont les effets signalés le plus fréquemment.

En général, ces symptômes sont légers à modérés ; ils peuvent toutefois être intenses chez certains patients. Ils se produisent habituellement au cours des premiers jours qui suivent l'arrêt du traitement, mais des cas rares d'apparition de tels symptômes ont été signalés chez des patients qui avaient omis de prendre une dose par inadvertance.

Ces symptômes se résolvent spontanément en général et disparaissent habituellement en 2 semaines, bien qu'ils puissent se prolonger pendant 2 à 3 mois, voire plus chez certaines personnes.

Il est donc conseillé d'arrêter le traitement en réduisant les doses de citalopram graduellement pendant une période de plusieurs semaines à quelques mois en fonction des besoins du patient (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Abandon du traitement par le citalopram**).

Si des symptômes intolérables se produisent après une réduction posologique ou lors de l'arrêt du traitement, il faut ajuster la dose sur la base de la réponse clinique du patient (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables après l'abandon du traitement (ou la réduction de la dose)** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Abandon du traitement par le citalopram**).

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

Lors d'études de reproduction animale, il a été démontré que le citalopram avait des effets néfastes sur l'embryon/le fœtus et sur le développement postnatal, notamment des effets tératogènes lorsqu'il était administré à des doses excédant les doses thérapeutiques pour les humains (voir **TOXICOLOGIE, Toxicité pour la reproduction**). Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes ; il ne faut donc pas prendre de citalopram pendant la grossesse à moins que les bénéfices potentiels pour la patiente justifient le risque possible pour le fœtus.

Les rapports soumis après la commercialisation du produit indiquent que certains nouveau-nés exposés aux ISRS et à d'autres antidépresseurs tard dans le troisième trimestre ont subi des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde. De telles complications peuvent apparaître immédiatement après la naissance. Lorsqu'un médecin traite une femme enceinte par citalopram pendant le troisième trimestre, il doit peser minutieusement les risques possibles et les bénéfices du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, femmes enceintes et femmes qui allaitent ;** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

#### **BAISSE DE LA PERFORMANCE COGNITIVE ET MOTRICE**

Lors d'études menées auprès de sujets volontaires normaux, des doses de citalopram de 40 mg/jour n'ont pas réduit les performances cognitives ou psychomotrices. Toutefois, les médicaments psychotropes peuvent altérer le jugement, la réflexion ou les habiletés motrices. On doit donc avertir les patients qu'ils ne doivent pas conduire de véhicule ni utiliser de machines dangereuses avant d'être raisonnablement sûrs que les comprimés d'Accel-Citalopram n'ont pas d'effets indésirables sur eux.

### **Risque de fractures osseuses**

Des études épidémiologiques ont démontré un risque accru de fracture après l'exposition à certains antidépresseurs, notamment les ISRS/IRSN. Les risques semblent plus élevés aux premiers stades du traitement, mais on a également observé une augmentation significative du risque aux stades plus tardifs. Il faut envisager la possibilité de fracture lorsqu'on soigne les patients avec du citalopram. Les patients âgés et les patients présentant des facteurs de risque de fracture importants doivent être mis en garde contre les effets indésirables qui augmentent le risque de chutes, tels que les étourdissements et l'hypotension orthostatique, surtout au début du traitement, mais aussi peu après l'arrêt du médicament.

Des données préliminaires provenant 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 à long terme par des ISRS/IRSN, notamment le citalopram, diminue la densité minérale osseuse, ce qui pourrait poser problème chez le patient atteint d'ostéoporose ou très vulnérable aux fractures osseuses.

**Les PRÉCAUTIONS additionnelles suivantes sont énumérées par ordre alphabétique.**

### **CARCINOGENÈSE ET MUTAGENÈSE**

Pour connaître les données provenant des études menées sur des animaux, voir la partie II : section TOXICOLOGIE.

### **CARDIOVASCULAIRE**

#### **PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES CARDIAQUES**

L'utilisation du citalopram n'a pas été évaluée de façon systématique chez des patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de maladie cardiaque instable. Les patients souffrant de tels troubles étaient généralement exclus des essais cliniques précédant la commercialisation.

Lors d'essais 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.

#### **PROLONGATION DE L'INTERVALLE QT ET TORSADES DE POINTES**

Les comprimés d'Accel-Citalopram peuvent provoquer une augmentation de l'intervalle QT proportionnelle à la dose (voir **CONTRE-INDICATIONS ; EFFETS INDÉSIRABLES ; Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation ; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ; SURDOSAGE**).

On a signalé des événements de torsade de pointes, de fibrillation ventriculaire, d'arrêt cardiaque et de mort subite pendant l'utilisation de citalopram après sa commercialisation. La torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire polymorphe. En général, le risque de torsades 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 convulsions. Si elle persiste, la torsade de pointes peut évoluer vers une fibrillation ventriculaire et la mort subite cardiaque.

Un essai croisé à double insu et randomisé a été réalisé sur 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 20 mg/jour et à 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).

- Les comprimés d'Accel-Citalopram ne doivent pas être administrés à une dose supérieure à 40 mg/jour.
- Chez les métaboliseurs lents du CYP2C19 ou les patients qui prennent de la cimétidine ou un autre inhibiteur du CYP2C19 en concomitance, les comprimés d'Accel-Citalopram ne doivent pas être prescrits à des doses excédant 20 mg/jour.
- L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant le début du traitement et faire l'objet d'un suivi 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 ET MÉTABOLISME PATIENTS** **DIABÉTIQUES**

Étant donné que le diabète représentait un critère d'exclusion, l'utilisation de citalopram n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique chez les diabétiques. Bien que 13 patients aient reçu de l'insuline pendant les études, ce nombre est trop faible pour déterminer si le citalopram modifie la réponse à l'insuline. De rares cas d'hypoglycémie ont été signalés. La prise d'un ISRS chez les patients diabétiques peut déséquilibrer la glycémie (hypoglycémie et hyperglycémie). La prudence est de mise lors de l'administration de comprimés d'Accel-Citalopram chez les diabétiques qui prennent de l'insuline ou d'autres médicaments antiglycémifiants.

## **HÉMATOLOGIQUE** **SAIGNEMENTS ANORMAUX**

Les ISRS et les IRSN, notamment le citalopram, peuvent augmenter le risque d'évènements hémorragiques en provoquant une anomalie de l'agrégation plaquettaire. L'utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique (AAS), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de la warfarine et d'autres anticoagulants peut augmenter ce risque. Des rapports de cas et des études épidémiologiques (études cas/témoins et études de cohortes) ont démontré qu'il existait un lien entre la prise d'agents qui nuisent au recaptage de la sérotonine et la survenue d'hémorragies gastro-intestinales. Parmi les évènements de saignement associés à l'utilisation des ISRS et des IRSN, on retrouve des ecchymoses, hématomes, épistaxis, pétéchies et même des hémorragies



menaçant le pronostic vital. Les patients doivent être informés du risque de saignement associé à l'utilisation concomitante de citalopram et d'AINS, d'AAS ou d'autres médicaments ayant des effets sur la coagulation (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). La prudence est de mise chez les patients ayant des antécédents de troubles hémorragiques ou d'affections prédisposant aux saignements (p. ex. thrombocytopenie).

## **HÉPATIQUE/BILIAIRE/PANCRÉATIQUE** **INSUFFISANCE HÉPATIQUE**

Chez l'insuffisant hépatique, on a observé une diminution significative de la clairance ainsi qu'une augmentation significative des concentrations plasmatiques et de la demi-vie d'élimination du citalopram (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Propriétés pharmacocinétiques, populations particulières, insuffisance hépatique**). L'utilisation des comprimés d'Accel-Citalopram doit donc être envisagée avec prudence chez ces patients et il est recommandé de réduire la dose maximale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, insuffisance hépatique**).

## **NEUROLOGIQUE** **CONVULSIONS**

L'utilisation de citalopram n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique chez des patients atteints de trouble convulsif. Ces patients ont été exclus des études cliniques précédant la commercialisation du citalopram. Lors d'essais cliniques, des convulsions se sont produites chez 0,25 % des patients recevant le citalopram et chez 0,23 % des patients recevant le placebo. Comme pour les autres antidépresseurs, la prudence est requise lorsqu'on utilise les comprimés d'Accel-Citalopram chez des patients ayant des antécédents de trouble convulsif. La prise du médicament doit être arrêtée si le patient présente des convulsions.

## **ÉVÉNEMENTS ÉVOCATEURS DU SYNDROME SÉROTONINERGIQUE OU DU SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES (SMN)**

De rares cas de manifestations s'apparentant au syndrome sérotoninergique ou au syndrome malin des neuroleptiques ont été signalés durant le traitement par un ISRS, notamment le citalopram, en particulier lorsque celui-ci était administré en concomitance avec d'autres médicaments sérotoninergiques et/ou neuroleptiques. Étant donné que ces syndromes peuvent évoluer en affections menaçant le pronostic vital, le traitement par le citalopram doit être discontinué en cas de survenue de tels événements (caractérisés par un ensemble de symptômes comprenant l'hyperthermie, la rigidité, les myoclonies, une instabilité du système nerveux autonome éventuellement accompagnée de fluctuations rapides des signes vitaux et de changements de l'état mental, notamment la confusion, l'irritabilité, une agitation extrême menant au délire et au coma) et il convient d'instaurer un traitement symptomatique de soutien. Les comprimés d'Accel-Citalopram ne doivent pas être administrés en association avec des inhibiteurs de la MAO ni avec des précurseurs de la sérotonine (comme le L-tryptophane ou l'oxitriptan) et la prudence est requise chez les patients recevant d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, tramadol, millepertuis) à cause du risque de manifestation de syndrome sérotoninergique (voir **CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments sérotoninergiques, Triptans**).

## **OPHTALMOLOGIQUE**

### **GLAUCOME À ANGLE FERMÉ**

Comme les autres antidépresseurs, le citalopram peut causer une mydriase susceptible de déclencher une fermeture de l'angle chez un patient dont les angles oculaires sont anatomiquement étroits. Les professionnels de la santé doivent indiquer à leurs patients de consulter immédiatement un médecin s'ils ressentent une douleur oculaire ou s'ils remarquent des changements visuels ou une enflure ou une rougeur de l'œil ou autour de celui-ci.

## **PSYCHIATRIQUE**

### **SUICIDE**

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, de blessures volontaires et de suicide (manifestations liées au suicide). Ce risque persiste jusqu'à une rémission significative de la dépression. Comme leur état ne s'améliorera peut-être pas au cours des premières semaines du traitement ou même au-delà, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite jusqu'à ce qu'une amélioration se manifeste. D'après l'expérience clinique générale, le risque de suicide peut augmenter au cours des premiers stades du rétablissement. On doit donc suivre de près les patients à haut risque tout au long du traitement par comprimés d'Accel-Citalopram et il faut envisager la nécessité d'une hospitalisation. Afin de réduire le risque de surdosage, il est essentiel de prescrire la plus faible quantité de comprimés d'Accel-Citalopram compatible avec une bonne prise en charge du patient.

D'autres affections psychiatriques pour lesquelles on prescrit également du citalopram peuvent aussi être associées à un risque accru d'événements associés au suicide. De plus, ces affections peuvent correspondre à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions s'imposent donc pour les personnes souffrant d'un épisode dépressif majeur que pour les patients atteints d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents d'épisodes de nature suicidaire ou présentant un degré important d'idéation suicidaire avant le début du traitement sont plus prédisposés aux idées suicidaires ou aux tentatives de suicide et doivent être suivis de près pendant leur traitement. De plus, le risque de comportement suicidaire pourrait être plus élevé chez les jeunes adultes.

Les patients (et leurs soignants) doivent être informés du besoin de surveiller l'apparition de tels événements et de consulter immédiatement un médecin si ces symptômes apparaissent. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Association possible avec des changements comportementaux et affectifs, notamment les blessures volontaires**).

### **ACTIVATION DE LA MANIE/HYPOMANIE**

Lors d'essais contrôlés par placebo menés sur le citalopram, dont certains incluaient des patients atteints de trouble bipolaire, des manifestations de manie/hypomanie ont été signalées chez 0,1 % des 1 027 patients recevant le citalopram alors qu'aucune n'est apparue chez les 426 patients recevant le placebo. L'activation de la manie/hypomanie a également été signalée chez un faible pourcentage de patients atteints de troubles affectifs majeurs recevant d'autres antidépresseurs commercialisés. Si un patient est en phase maniaque, les comprimés d'Accel-Citalopram doivent être discontinués.

Comme pour tous les médicaments efficaces pour le traitement de la dépression, la prudence est de mise en cas d'administration de comprimés d'Accel-Citalopram à un patient ayant des antécédents de phases maniaques. L'épisode dépressif majeur peut être la première manifestation d'un trouble bipolaire. Les patients atteints de trouble bipolaire peuvent courir un risque accru d'épisodes maniaques lorsqu'ils sont traités par des antidépresseurs seulement. La décision de débiter le traitement symptomatique d'une dépression ne doit donc être prise qu'après une évaluation adéquate du patient pour déterminer si un risque de trouble bipolaire existe.

### **ÉLECTROCONVULSIVOTHÉRAPIE (ECT)**

L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation concomitante de citalopram et de l'ECT n'ont pas été étudiées et il est donc recommandé de faire preuve de prudence.

### **RÉNAL HYPONATRÉMIE**

Comme pour les autres ISRS, on a signalé des cas d'hyponatrémie et de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) comme effets indésirables rares de l'utilisation du citalopram. La majorité de ces cas se sont produits chez des personnes âgées, certains chez des patients qui prenaient des diurétiques ou dont les volumes liquidiens étaient réduits pour une autre raison. Les femmes âgées semblent représenter un groupe plus à risque.

### **INSUFFISANCE RÉNALE**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée. Étant donné qu'aucune information n'est disponible sur les effets pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du citalopram chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), la prudence est requise en cas d'administration de comprimés d'Accel-Citalopram à ces patients.

### **POPULATIONS PARTICULIÈRES**

#### **Fertilité masculine :**

Des données obtenues chez les animaux ont montré que le citalopram peut modifier la qualité des spermatozoïdes (voir TOXICOLOGIE, Fertilité). Des rapports de cas humains ont démontré que l'effet de certains ISRS sur la qualité des spermatozoïdes est réversible. On n'a pas observé d'impact sur la fertilité humaine.

#### **Femmes enceintes :**

L'innocuité d'administration de comprimés d'Accel-Citalopram pendant la grossesse n'a pas été établie. Il ne faut donc pas prendre de citalopram pendant la grossesse, à moins que le médecin considère que les bénéfices escomptés pour la patiente priment de façon importante sur les **risques** pour le fœtus.

**Complications après une exposition aux ISRS pendant la fin du troisième trimestre :** des cas signalés après la commercialisation indiquent que quelques nouveau-nés exposés aux ISRS comme le citalopram et à d'autres antidépresseurs à la fin du troisième trimestre ont subi des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde. De telles complications peuvent se manifester immédiatement après la naissance. Les constatations cliniques sont notamment : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, instabilité de la température corporelle, difficultés d'alimentation, vomissements,

hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperréflexie, tremblements, agitation, irritabilité et pleurs constants. Ces caractéristiques correspondent à un effet toxique direct des ISRS et des autres antidépresseurs plus récents ou, possiblement, à un syndrome de sevrage du médicament. Il est à noter que, dans certains cas, le tableau clinique correspond à un syndrome sérotoninergique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Syndrome sérotoninergique**). Lors du traitement d'une femme enceinte par comprimés d'Accel-Citalopram pendant le troisième trimestre, le médecin doit soupeser soigneusement les risques en regard des bénéfices éventuels du traitement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, traitement des femmes enceintes pendant le troisième trimestre**).

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

Des études épidémiologiques sur l'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN) ont démontré que l'utilisation des ISRS (notamment le citalopram) pendant la grossesse, en particulier pendant la fin de la grossesse, était associée à un risque accru d'HTAPPN. La fréquence de cette complication est de 1 à 2 naissances vivantes sur 1 000 dans la population générale et est associée à une morbi-mortalité néonatale importante. Lors d'une étude cas/témoin rétrospective menée auprès de 377 femmes dont les nourrissons étaient nés avec l'HTAPPN et de 836 femmes dont les enfants étaient nés en bonne santé, le risque d'apparition de l'HTAPPN était environ six fois plus élevé pour les nourrissons exposés aux ISRS après la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse comparativement aux nourrissons qui n'avaient pas été exposés aux antidépresseurs pendant la grossesse (risque relatif 6,1, IC 95 % 2,2 – 16,8). Une étude réalisée à partir des données du registre médical des naissances suédois pour 831 324 nourrissons nés entre 1997 et 2005 a trouvé un risque d'HTAPPN environ 2 fois plus élevé associé à la prise d'ISRI pendant le premier trimestre de la grossesse, signalée par la mère elle-même (risque relatif 2,4, IC 95 % 1,2 – 4,3), et un risque d'HTAPPN environ 4 fois plus élevé associé à une combinaison de prise d'ISRS pendant le premier trimestre signalée par la mère elle-même et de prescription d'ISRS avant la naissance pendant les derniers mois de la grossesse (risque relatif 3,6, IC 95 % 1,2 – 8,3).

#### **Femmes qui allaitent :**

L'innocuité de citalopram pendant l'allaitement n'a pas été établie. Le citalopram est excrété dans le lait maternel. Les comprimés d'Accel-Citalopram ne doivent pas être administrés aux femmes qui allaitent à moins que le médecin traitant juge que les bénéfices escomptés pour la patiente priment de façon importante sur les risques pour l'enfant. Dans un tel cas, le nourrisson doit être suivi de près.

**Pédiatrie (< 18 ans) :** l'utilisation des comprimés d'Accel-Citalopram n'est pas indiquée chez les patients de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible avec des changements comportementaux et affectifs, notamment les blessures volontaires**).

**Gériatrie (≥ 65 ans) :** il convient d'administrer des doses plus faibles et une dose maximale plus faible (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, gériatrie**). Lors d'essais cliniques qui ont précédé la commercialisation, 800 patients âgés (≥ 65 ans) ont été traités par citalopram. Parmi ces patients, 298 étaient âgés de ≥ 75 ans. Au cours d'une étude de pharmacocinétique (n = 11, âge 73 à 90 ans), la clairance a été substantiellement réduite et la demi-vie prolongée. Lors d'une étude pharmacocinétique portant

sur des doses multiples, l'aire sous la courbe (ASC) et la demi-vie du S-citalopram ont été augmentées d'environ 50 % à l'état d'équilibre chez les sujets âgés comparativement aux sujets jeunes (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Propriétés pharmacocinétiques, populations et affections particulières, gériatrie**). Lors d'une étude contrôlée par placebo d'une durée de 6 semaines, un nombre à peu près identique de patients ont reçu du citalopram à des doses de 20 ou 30 mg par jour comme dose finale. Chez environ 5 % des patients, la dose finale était de 10 mg par jour (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

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

Pendant le développement clinique de la période précédant la commercialisation, 3 652 patients ont reçu du citalopram pour le traitement de la dépression. 66 % de ces patients étaient des femmes et 34 % étaient des hommes. L'âge moyen des patients était de 50 ans et 70 % étaient âgés de < 60 ans (30 % < 40 ans, 40 % 40 à 59 ans) et 30 % étaient âgés de ≥ 60 ans. Les effets indésirables observés lors de l'utilisation de citalopram ont en général été légers et transitoires. Ils se sont habituellement atténués au cours de la première ou de la deuxième semaine de traitement.

### **Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques**

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

### **Effets indésirables observés au cours d'essais contrôlés par placebo portant sur un traitement à court terme**

#### **Réactions indésirables menant à l'abandon du traitement**

Lors d'essais cliniques de Phase III contrôlés par placebo portant sur un traitement à court terme (4 à 6 semaines), 15,9 % (163/1 027) des patients recevant le citalopram ont abandonné leur traitement à cause d'un effet indésirable. Le taux d'abandon dans le groupe de patients recevant le placebo a été de 7,7 % (33/426).

Les événements associés à l'interruption du citalopram chez 1 % ou plus des patients à un taux au moins deux fois plus élevé qu'avec le placebo ont été les suivants : nausées (4,1 % vs 0,0 %), insomnie (2,4 % vs 1,2 %), somnolence (2,4 % vs 1,2 %), étourdissements (2,3 % vs 0,7 %), vomissements (1,3 % vs 0,0 %), agitation (1,2 % vs 0,0 %), asthénie (1,1 % vs 0,5 %) et sécheresse de la bouche (1,1 % vs 0,2 %).

#### **Incidence des effets indésirables dans les essais contrôlés par placebo**

Le tableau 1 indique l'incidence des effets indésirables imputables au traitement qui se sont produits chez 1 027 patients atteints de dépression qui ont reçu du citalopram à des doses variant de 10 à 80 mg/jour au cours d'essais contrôlés par placebo pendant une durée maximale de 6 semaines. Les événements inclus sont ceux qui se sont produits chez 2 % ou plus des patients recevant le citalopram et pour lesquels l'incidence des effets a été plus grande chez les patients recevant le citalopram que chez les patients recevant le placebo. Les événements indésirables ont

été classés en utilisant la terminologie que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) utilise dans son dictionnaire des effets indésirables normalisés.

Le médecin prescripteur doit comprendre que ces chiffres ne peuvent pas servir à prédire l'incidence des effets indésirables dans la pratique médicale habituelle où les caractéristiques des patients et d'autres facteurs diffèrent de ceux qui existent dans les essais cliniques. De même, les fréquences citées ne peuvent être comparées à celles obtenues par d'autres essais cliniques portant sur des traitements, des utilisations et des investigateurs différents. Les chiffres cités offrent toutefois au médecin prescripteur une certaine base pour évaluer quel rôle relatif jouent les facteurs liés ou non au médicament sur l'incidence des effets indésirables dans la population étudiée.

**Tableau 1 : Incidence des effets indésirables imputables au traitement\* dans les essais cliniques contrôlés par placebo**

Système /Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Citalopram (n = 1 027)	Placebo (n = 426)
Ensemble du corps		
Fatigue	5,2	3,1
Fièvre <sup>1</sup>	2,4	0,2
Système nerveux autonome		
Sécheresse de la bouche <sup>1</sup>	19,4	12,2
Augmentation de la sudation	10,5	8,0
Système nerveux central et périphérique		
Tremblements	8,4	6,3
Système gastro-intestinal		
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
Psychiatrie		
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
Réduction de la libido <sup>1</sup>	2,2	0,2
Baillements <sup>1</sup>	2,1	0
Système reproducteur, féminin <sup>2</sup>		
Dysménorrhée (< 50 ans)	2,7	1,6
Système reproducteur, masculin <sup>3</sup>		
Trouble de l'éjaculation <sup>1</sup>	6,2	1,1
Impuissance <sup>3</sup>	3,2	0,6
Système respiratoire		

Infection des voies resp. supérieures	5,1	4,7
Rhinite	4,9	3,3
Pharyngite	3,4	2,8
Sinusite <sup>1</sup>	2,4	0,2
Système urinaire		
Troubles mictionnels	2,3	2,1

\* Les effets présentés sont ceux qui sont produits chez 2 % ou plus des patients traités par le citalopram, et pour lesquels l'incidence chez les patients traités avec citalopram était supérieure à l'incidence chez les patients traités par un placebo.

<sup>1</sup>Incidence supérieure sur le plan statistique dans le groupe citalopram ( $p < 0,05$ ).

<sup>2</sup>Le dénominateur utilisé ne l'a été que pour les femmes (n = 623 pour le citalopram ; n = 245 pour le placebo).

<sup>3</sup>Le dénominateur utilisé ne l'a été que pour les hommes (n = 404 pour le citalopram ; n = 181 pour le placebo)

L'incidence des effets suivants a été plus élevée dans le groupe placebo que dans le groupe citalopram : asthénie, dorsalgie, céphalée, étourdissements, constipation, palpitations, insomnie, vision anormale.

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

Les effets indésirables qui se sont produits à une incidence égale ou supérieure à 10 % chez les patients recevant le citalopram au cours des essais contrôlés par placebo portant sur un traitement à court terme ont été : nausée, sécheresse de la bouche, somnolence et augmentation de la sudation (Tableau 1).

### **Effets indésirables dose-dépendants**

La relation potentielle entre la dose de citalopram et l'incidence des effets indésirables a été évaluée au cours d'une étude contrôlée par placebo portant sur une période de traitement fixe à court terme pendant laquelle les patients ont reçu du citalopram à des doses de 10, 20, 40 ou 60 mg par jour. L'incidence de diarrhée, de sécheresse de la bouche, de fatigue, d'insomnie, d'augmentation de la sudation, de nausées et de somnolence a été proportionnelle à la dose.

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

Alors que la dysfonction sexuelle accompagne souvent la dépression et les autres troubles psychiatriques, des données indiquent de plus en plus que le traitement par des ISRS peut induire des effets indésirables sur le plan sexuel. Ce domaine est difficile à étudier parce que les patients peuvent ne pas signaler spontanément des symptômes de cette nature et on pense donc que l'incidence des effets indésirables sur le plan sexuel associés à l'utilisation des ISRS pourrait être sous-estimée.

Lors d'essais contrôlés par placebo portant sur un traitement à court terme, les incidences signalées de réduction de la libido, de troubles de l'éjaculation (surtout le retard de l'éjaculation et l'absence d'éjaculation) et d'impuissance par des hommes atteints de dépression qui recevaient du citalopram (n = 404) ont été de 3,7 %, 6,2 % et 3,2 %, respectivement. Chez les femmes atteintes de dépression qui recevaient du citalopram (n = 623), les incidences signalées de réduction de la libido et d'anorgasmie ont été de 1,3 % et 1,1 %, respectivement. Les incidences signalées de chacun de ces effets indésirables ont été  $\leq 1$  % chez les femmes et les hommes atteints de dépression qui ont reçu le placebo.

### **Fluctuations pondérales**

Les patients traités par citalopram au cours des essais contrôlés ont enregistré une perte de poids d'environ 0,5 kg comparativement à une absence de variation chez les patients ayant reçu le placebo.

### **ECG**

Des analyses rétrospectives des électrocardiogrammes des patients recevant le citalopram ( $n = 779 < 60$  ans et  $n = 313 \geq 60$  ans) et le placebo ( $n = 74 < 60$  ans et  $n = 43 \geq 60$  ans) ont indiqué que le citalopram ralentit le rythme cardiaque. Chez les patients  $< 60$  ans, le ralentissement moyen a été d'environ 5 bpm, tandis que chez les patients  $\geq 60$  ans, le ralentissement moyen a varié de 5 à 10 bpm. Après la réduction initiale, le rythme cardiaque est resté ralenti, mais stable pendant des périodes de temps prolongées (jusqu'à un an chez plus de 100 patients plus jeunes et chez plus de 50 patients plus âgés). Cet effet a été réversible environ une semaine après l'interruption du traitement.

Lors d'un essai à doses fixes d'une durée de 6 semaines visant à établir un lien entre la dose et la réponse, la diminution moyenne de la fréquence cardiaque oscillait entre 2 et 6 bpm dans l'intervalle posologique de 20 à 60 mg/jour, mais l'effet ne semblait pas lié à la dose ni au sexe. Chez les patients recevant le placebo, le rythme cardiaque n'a pas été modifié. Les différences dans les rythmes cardiaques entre les patients recevant le citalopram et le placebo ont été significatives sur le plan statistique. Les paramètres de l'ECG, y compris l'intervalle QT, sont restés inchangés.

### **Effets indésirables après l'abandon du traitement (ou la réduction de la dose)**

Des cas d'effets indésirables ont été signalés lors de l'arrêt de la prise de citalopram (en particulier en cas d'arrêt brutal), comprenant sans que cette liste soit exhaustive : étourdissements, rêves anormaux, troubles sensoriels (notamment des paresthésies et des sensations de chocs électriques), agitation ou anxiété, indifférence émotionnelle, difficultés de concentration, céphalées, migraines, tremblements, nausées et/ou vomissements, troubles du sommeil (notamment insomnie et rêves intenses), confusion, diarrhée, palpitations, irritabilité, troubles visuels et sudation excessive ou autres symptômes susceptibles d'être cliniquement importants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Symptômes associés à l'arrêt du traitement** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, abandon du traitement par le citalopram**).

Il convient de suivre les patients pour détecter ces symptômes, entre autres. Il est recommandé de réduire progressivement la dose pendant une période d'au moins une à deux semaines plutôt que d'arrêter brusquement la prise du médicament afin de réduire le risque de sevrage. En général, ces symptômes sont légers à modérés et leur durée est limitée ; toutefois, chez certains patients, ils peuvent être intenses et/ou prolongés. Nous conseillons donc, lorsque le traitement par citalopram n'est plus nécessaire, de réduire la dose graduellement jusqu'à la fin du traitement. Si des symptômes intolérables se produisent après une réduction de dose ou lors de l'arrêt du traitement, il faut ajuster la dose en fonction de la réponse clinique du patient. Des symptômes associés à l'arrêt du traitement par d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ont été signalés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Symptômes associés à l'arrêt du traitement** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, abandon du traitement par le citalopram**).



## **Autres effets indésirables observés pendant l'évaluation du citalopram avant sa commercialisation**

Les effets énumérés ci-dessous incluent toutes les effets indésirables qui ont été signalés lors du programme de développement du citalopram (n = 3 652). Tous les effets signalés sont inclus à l'exception des effets déjà indiqués au tableau 1 et de ceux qui ne se sont produits que chez un seul patient. Il importe de souligner que si les effets se sont produits lors du traitement par le citalopram, ils n'ont pas nécessairement été provoqués par ce médicament. Les événements sont énumérés en utilisant les critères suivants :

- *Fréquents* : effets indésirables s'étant produits une ou plusieurs fois chez au moins 1 patient sur 100
- *Peu fréquents* : effets indésirables s'étant produits chez moins de 1 patient sur 100, mais chez au moins 1 patient sur 1 000
- *Rares* : effets indésirables s'étant produits chez moins de 1 patient sur 1 000.

**Ensemble du corps – Troubles généraux** : *Fréquents* : syndrome grippal, traumatisme non pathologique, douleur. *Peu fréquents* : intolérance à l'alcool, réaction allergique, allergies, douleur thoracique, œdème, bouffées vasomotrices, douleurs aux jambes, malaise, rigidité musculaire, syncope. *Rares* : œdème périphérique, mort subite, lésion traumatique.

**Troubles cardiovasculaires** : *Fréquents* : hypotension orthostatique, tachycardie. *Peu fréquents* : angine, arythmie, bradycardie, insuffisance cardiaque, troubles cérébrovasculaires, œdème déclive, extrasystoles, rougeurs du visage, hypertension, hypotension, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, ischémie périphérique. *Rares* : aggravation de l'hypertension, bloc de branche, arrêt cardiaque, trouble coronarien, anomalie de l'ECG, trouble cardiaque, phlébite, extrasystoles supraventriculaires.

**Troubles des systèmes nerveux central et périphérique** : *Fréquents* : migraine, 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, vertige. *Rares* : anomalies de la coordination, convulsions épileptiques, hyperesthésie, ptose, troubles sensoriels, stupeur.

**Atteintes du collagène** : *Rares* : polyarthrite rhumatoïde.

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

**Troubles digestifs** : *Fréquents* : flatulences. *Peu fréquents* : colite, abcès dentaire, dysphagie, éructations, gastrite, gastroentérite, troubles gastro-intestinaux (non spécifiés), hémorroïdes, salivation excessive, bruxisme, maux de dents. *Rares* : appendicite, œsophagite, ulcère gastrique, reflux gastro-œsophagien, gingivite, stomatite, problèmes dentaires, stomatite ulcéreuse.

**Troubles hématopoïétiques et lymphatiques** : *Peu fréquents* : anémie, épistaxis, leucocytose, purpura. *Rares* : troubles de la coagulation, saignements gingivaux, granulocytopenie,

hématome, leucopénie, lymphadénopathie, lymphocytose, embolie pulmonaire.

**Troubles du système hépatique et biliaire :** *Peu fréquents* : cholécystite, cholélithiase, augmentation des gamma-GT et des ALT. *Rares* : bilirubinémie, augmentation des AST, jaunisse.

**Troubles métaboliques et nutritionnels :** *Fréquents* : réduction de l'appétit, perte de poids, augmentation du poids. *Peu fréquents* : œdème des jambes, xérophtalmie. *Rares* : déshydratation, œdème, hypoglycémie, hypokaliémie, augmentation des phosphatases alcalines, obésité, soif excessive.

**Troubles du système musculosquelettique :** *Peu fréquents* : arthralgie, arthrite, arthrose, dystonie, faiblesse musculaire, myalgie. *Rares* : trouble osseux, bursite, ostéoporose, trouble tendineux.

**Néoplasies :** *Rares* : néoplasie maligne du sein chez la femme.

**Troubles psychiatriques :** *Fréquents* : rêves anormaux, aggravation de la dépression, amnésie, apathie, confusion, dépression, difficultés de concentration, augmentation de l'appétit, troubles du sommeil, tentative de suicide. *Peu fréquents* : troubles de la pensée, réaction agressive, délire, dépersonnalisation, toxicomanie, dépendance aux médicaments, labilité émotionnelle, euphorie, hallucinations, augmentation de la libido, réaction maniaque, névrose, réaction paranoïaque, rêves morbides, psychose, dépression psychotique. *Rares* : réaction catatonique, hystérie, trouble de la personnalité.

**Troubles de la reproduction chez la femme :** *Fréquents* : anomalie de l'orgasme. *Peu fréquents* : aménorrhée, douleur mammaire, lactation non puerpérale, ménorragie, trouble menstruel, syndrome prémenstruel, salpingite, grossesse non planifiée, sécheresse vaginale, vaginite. *Rares* : augmentation du volume des seins, hémorragie vaginale.

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

**Troubles des mécanismes de résistance à l'infection :** *Peu fréquents* : abcès, infection fongique, infection par herpès simplex, otite moyenne, infection virale. *Rares* : infection bactérienne, moniliase, septicémie.

**Troubles du système respiratoire :** *Peu fréquents* : bronchite, toux, dyspnée, pneumonie. *Rares* : asthme, bronchospasme, augmentation des expectorations, laryngite, pneumonie, trouble respiratoire.

**Troubles de la peau et des phanères :** *Fréquents* : prurit, éruption cutanée. *Peu fréquents* : acné, alopecie, dermatite, sécheresse de la peau, eczéma, réaction de photosensibilité, psoriasis, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculo-papulaire, décoloration de la peau, urticaire. *Rares* : cellulite, réduction de la sudation, hypertrichose, mélanose, prurit anal.

**Troubles des organes sensoriels, de la vision, de l'ouïe et troubles vestibulaires :** *Fréquents* : troubles de l'accommodation. *Peu fréquents* : conjonctivite, douleur à l'oreille ou à l'œil,

mydriase, perversion du goût, acouphènes. *Rares* : anomalies oculaires, kératite, photophobie.

**Troubles du système urinaire :** *Fréquents* : polyurie. *Peu fréquents* : urines anormales, cystite, hématurie, augmentation de la fréquence des mictions, incontinence urinaire, rétention urinaire, infection des voies urinaires. *Rares* : dysurie, œdème facial, oligurie, calcul rénal, douleur rénale.

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation**

Au cours de 22 ans d'expérience suivant la commercialisation du médicament, on estime que plus de 138 millions de patients ont été traités avec le citalopram, ce qui correspond à plus de 34 millions de patients-années de traitement.

Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours de l'utilisation de citalopram après son approbation. Ces effets sont signalés volontairement par une population dont on ne connaît pas la taille et il est impossible de fournir une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet à l'exposition au médicament.

<b>Tableau 2 – Effets indésirables signalés spontanément</b>	
<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Effet indésirable</b>
Affections hématologiques et du système lymphatique	Éosinophilie, anémie hémolytique, pancytopenie, thrombocytopenie,
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique, hypersensibilité
Affections endocriniennes	Hyperprolactinémie, sécrétion inappropriée de l'ADH
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyponatrémie, hypokaliémie
Affections psychiatriques	Anomalie de l'orgasme (chez la femme), bruxisme, état confusionnel, délire, hypomanie, crise de panique, agitation, syndrome de sevrage, rêves anormaux
Affections du système nerveux	Akathisie, choréoathétose, dyskinésie, trouble extrapyramidal, myoclonie, syndrome malin des neuroleptiques, neuropathie, nystagmus, syndrome sérotoninergique, syncope, étourdissements, trouble de l'attention, perversion du goût
Affections oculaires	Troubles de la vision
Affections cardiaques	Torsade de pointe, arythmie ventriculaire, arrêt cardiaque, arrêt cardio-respiratoire, prolongation de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme, syndrome du QT long, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, mort subite
Affections vasculaires	Hypotension orthostatique, vasodilatation
Affections gastro-intestinales	Hémorragie gastro-intestinale (notamment hémorragie rectale), pancréatite, constipation
Affections hépatobiliaires	Hépatite, anomalie des tests de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Angioœdème, ecchymose, nécrolyse épidermique, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rhabdomyolyse

Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale aiguë
Affections des organes de reproduction et du sein	Femme : ménométrorragie, Homme : priapisme, galactorrhée
Troubles généraux et affections au site d'administration	Fatigue, aggravation de l'affection, fièvre
Investigations	Réduction du taux du médicament, réduction du temps de prothrombine, augmentation du taux du médicament, augmentation du temps de prothrombine
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Avortement spontané / mort fœtale

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicamenteuses importantes

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

## VUE D'ENSEMBLE

### **Alcool**

Bien que le citalopram n'ait pas potentialisé les effets cognitifs et psychomoteurs de l'alcool chez les sujets volontaires, il faut éviter la consommation concomitante d'alcool avec les comprimés d'Accel-Citalopram.

### **Cimétidine**

On ne doit pas prescrire des doses de citalopram supérieures à 20 mg/jour aux patients qui prennent de la cimétidine.

### **Médicaments qui agissent sur le SNC**

Il n'existe pas d'étude spécifique sur les interactions médicamenteuses entre le citalopram et les autres médicaments qui agissent sur le SNC. Étant donné les principaux effets du citalopram sur le SNC, on doit faire preuve de prudence, comme avec les autres ISRS, dans d'une administration concomitante de citalopram avec d'autres médicaments qui agissent sur le SNC.

### **Isoenzymes du cytochrome P450**

En utilisant des modèles *in vitro* des microsomes hépatiques humains, on a démontré que la biotransformation du citalopram en ses métabolites déméthylés dépendait à la fois du CYP2C19 et du CYP3A4, et dans une moindre mesure du CYP2D6. Les essais ont également révélé que le citalopram est un faible inhibiteur du CYP2D6 et du CYP2C19 et un inhibiteur faible voire négligeable des CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 et CYP2E1. Bien que le citalopram ne possède qu'un faible potentiel d'interactions médicamenteuses importantes sur le plan clinique, on recommande de faire preuve de prudence quand on l'administre de façon la prudence est de mise lorsqu'il est administré en concomitance avec des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP2D6 et ont un indice thérapeutique étroit.

Une étude *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains a démontré que le kétoconazole et l'oméprazole réduisaient le taux de formation du métabolite déméthylcitalopram du citalopram à 45 – 60 % et 75 – 85 % par rapport aux témoins, respectivement. Étant donné l'absence de données provenant d'essais pharmacocinétiques portant sur des doses multiples, on doit envisager une réduction possible de la clairance du citalopram lorsque ce médicament est administré avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (par ex. kétoconazole, itraconazole, fluconazole ou érythromycine) ou un puissant inhibiteur du CYP2C19 (par ex. oméprazole, ésoméprazole, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidine).

La dose de 20 mg/jour de comprimés d'Accel-Citalopram est la dose maximale recommandée pour les patients qui prennent en concomitance des inhibiteurs du CYP2C19 en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT.

De plus, dans une étude portant sur l'administration d'une dose unique d'escitalopram en concomitance avec un schéma multidose de cimétidine, un inhibiteur non spécifique du CYP, des changements importants sont intervenus dans la plupart des paramètres pharmacocinétiques de l'escitalopram. L'ensemble des voies métaboliques de l'escitalopram et du citalopram est similaire sur le plan qualitatif, et le risque d'interactions associé à l'escitalopram devrait ressembler d'assez près à celui du citalopram. Il est donc possible de tirer des conclusions à partir des études antérieures sur l'escitalopram.

Diverses publications scientifiques ont précisé que les principaux composants du jus de pamplemousse peuvent agir comme inhibiteur du CYP3A4. Le citalopram est également métabolisé par d'autres isoenzymes qui ne sont pas affectées par le jus de pamplemousse, notamment la CYP2C19 et la CYP2D6.

### **Médicaments modifiant la fonction plaquettaire (par ex. AINS, AAS et les autres anticoagulants)**

La libération plaquettaire de sérotonine joue un rôle important dans l'hémostase. Des études épidémiologiques de type cas/témoin et de cohortes ont démontré une association entre l'utilisation de médicaments psychotropes qui inhibent le recaptage de la sérotonine et l'incidence d'une hémorragie des voies digestives hautes. Elles ont également démontré que la prise concomitante d'un AINS, d'AAS ou d'autres anticoagulants peut augmenter le risque de saignements.

Une altération des effets des anticoagulants, y compris une augmentation des saignements, a été signalée lorsqu'un ISRS ou un IRSN était administré avec la warfarine. Les patients qui reçoivent un traitement de warfarine doivent être suivis de près lorsqu'on commence ou interrompt 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 les comprimés d'Accel-Citalopram sont administrés en même temps que des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT. (Voir **CONTRE-INDICATIONS ; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ; EFFETS INDÉSIRABLES/EFFETS INDÉSIRABLES DU MÉDICAMENT SIGNALÉS APRÈS LA COMMERCIALISATION ; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES/VUE D'ENSEMBLE/Isoenzymes du Cytochrome**

## P450 et cimétidine ; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)

Médicaments réputés allonger l'intervalle QT/QTc : On doit soupeser minutieusement l'utilisation concomitante de citalopram avec un autre médicament réputé allonger l'intervalle QT/QTc afin de déterminer si les bénéfices thérapeutiques l'emportent sur les risques. Parmi les médicaments associés à un allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou à des torsades de pointes, on retrouve les exemples de la liste suivante (non exhaustive). Les classes chimiques/pharmacologiques ont été incluses si certains des médicaments qui en font partie (mais pas forcément tous) ont été associés à un allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou des cas de torsades de pointes :

- Antiarythmiques de classe IA (par ex. procainamide, disopyramide) ;
- Antiarythmiques de classe III (par ex. amiodarone, sotalol, ibutilide) ;
- Antiarythmiques de classe IC (par ex. propafénone) ;
- Antipsychotiques (par ex. chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone) ;
- Antidépresseurs (par ex. fluoxétine, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques par ex. amitriptyline, imipramine, maprotiline) ;
- Opioïdes (par. ex., méthadone) ;
- Antibiotiques macrolides et analogues (par ex. érythromycine, clarithromycine, télichromycine, tacrolimus) ;
- Antibiotiques quinolones (par ex. moxifloxacin, lévofloxacin, ciprofloxacine) ;
- Antipaludiques (par ex. quinine, chloroquine) ;
- Antifongiques azolés (par ex. kétoconazole, fluconazole, voriconazole) ;
- Dompéridone; antagonistes des récepteurs de la 5- hydroxytryptamine (5-HT)<sub>3</sub> (par ex. ondansétron) ;
- Inhibiteurs de la tyrosine kinase (par ex. sunitinib, nilotinib, lapatinib) ;
- Inhibiteurs de l'histone déacétylase (par ex. vorinostat) ;
- Agonistes des récepteurs bêta 2-adrénergiques (par ex. salmétérol, formotérol).

L'utilisation du citalopram en même temps que des médicaments susceptibles de modifier les taux d'électrolytes (voir la liste ci-dessous non exhaustive) doit être envisagée avec prudence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) :

- Diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques et diurétiques semblables ;
- Laxatifs et lavements ;
- Amphotéricine B ;
- Corticostéroïdes en fortes doses.

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

On a signalé des réactions graves, parfois mortelles chez des patients qui prenaient des ISRS en association avec un inhibiteur de la monoamine oxydase ; les effets signalés étaient notamment : hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, altération de l'état mental, y compris une agitation extrême progressant vers le délire et le coma. Ces réactions ont également été signalés chez des patients qui avaient récemment mis fin à leur traitement par un ISRS et venaient recommencer un traitement par IMAO. Certains cas étaient évocateurs d'un syndrome sérotoninergique ou du syndrome malin des neuroleptiques. Il est donc recommandé de ne pas prendre le citalopram en association avec un IMAO (y compris le linézolide, un antibiotique inhibant la monoamine oxydase de manière

non sélective et réversible, ainsi que le bleu de méthylène, qui est un IMAO) ou dans les 14 jours qui suivent l'arrêt du traitement par un IMAO. Pour les mêmes raisons, 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**).

### **Médicaments sérotoninergiques**

Étant donné le mécanisme d'action du citalopram et le risque de syndrome sérotoninergique, nous recommandons de faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante de comprimés d'Accel-Citalopram et d'autres médicaments ou agents susceptibles d'influencer les neurotransmetteurs sérotoninergiques comme 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 (SMN)**). L'utilisation concomitante de comprimés d'Accel-Citalopram et d'IMAO (dont le linézolide et le bleu de méthylène) est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Triptans (agonistes de la 5HT1)**

On a signalé des cas du syndrome sérotoninergique menaçant le pronostic vital pendant l'utilisation combinée d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)/inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et de triptans. Si un traitement concomitant avec des comprimés d'Accel-Citalopram et un triptans est justifié sur le plan clinique, nous conseillons une surveillance étroite du patient, surtout en début de traitement et lors des augmentations de doses (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Événements évocateurs du syndrome sérotoninergique ou du syndrome malin des neuroleptiques (SMN)**).

### **Citalopram racémique**

Le citalopram est un mélange racémique du R-citalopram et du S-citalopram, cette dernière substance étant l'isomère actif. Étant donné que l'escitalopram est l'isomère actif du citalopram racémique, 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 ou non), des antihistaminiques, ou des antihypertenseurs ou 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 cette section ont été menées auprès de sujets volontaires jeunes et en bonne santé, principalement de sexe masculin. De plus, certains des essais, notamment ceux portant sur les interactions avec le métoprolol, la warfarine, la digoxine, l'imipramine et la lévomépromazine ont fait usage d'une dose unique de ces médicaments seulement tandis que le citalopram a été administré à plusieurs reprises pour obtenir l'état d'équilibre. Les données ne sont donc pas disponibles chez les patients qui recevraient ces médicaments de façon continue à des doses thérapeutiques.

<b><u>Interaction médicament-médicament possible avec :</u></b>	<b><u>Effet</u></b>	<b><u>Recommandations cliniques</u></b>
<b>Carbamazépine</b>	La carbamazépine, titrée à 400 mg/jour, a été administrée seule pendant 21 jours, puis en concomitance avec le citalopram (40 mg/jour) pendant 14 jours supplémentaires. Le citalopram n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de la carbamazépine, un substrat du CYP3A4, ni de son métabolite, l'époxyde de carbamazépine.	Étant donné que la carbamazépine est un inducteur des enzymes microsomiales, la possibilité que la carbamazépine augmente la clairance des comprimés d'Accel-Citalopram doit être envisagée si les deux médicaments sont administrés en concomitance.
<b>Cimétidine</b>	Le citalopram a été administré pendant 29 jours à une dose de 40 mg/jour. Pendant les 8 derniers jours du traitement, la cimétidine (400 mg 2 fois/jour) a été ajoutée au traitement. 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 de 20 mg/jour de comprimés d'Accel-Citalopram est la dose maximale recommandée en cas de prise concomitante de cimétidine.</b>
<b>Cipralax</b>	L'escitalopram est l'isomère actif du citalopram racémique.	On ne doit pas prendre les deux médicaments ensemble.
<b>Digoxine</b>	L'administration de citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours) n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de la digoxine (dose unique de 1 mg), bien que les taux sériques du citalopram aient été légèrement réduits en présence de digoxine.	



<b>Imipramine/ Désipramine</b>	<p>L'administration concomitante de citalopram (40 mg/jour pendant 10 jours) et de l'antidépresseur tricyclique imipramine (dose unique de 100 mg) n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques des deux médicaments. Toutefois, en présence de citalopram, la concentration de désipramine, le métabolite de l'imipramine, a été augmentée d'environ 50 % et sa demi-vie a été prolongée. Les résultats indiquent que le citalopram n'interfère pas avec la déméthylation de l'imipramine en désipramine, mais inhibe le métabolisme de la désipramine en son métabolite 2-hydroxy. L'imipramine et la désipramine sont toutes deux des substrats du CYP2D6.</p>	<p>L'importance clinique de cette constatation est inconnue. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on utilise un traitement concomitant avec le citalopram et l'imipramine/désipramine.</p>
<b>Kétoconazole</b>	<p>L'administration concomitante de citalopram (dose unique de 40 mg) et du puissant inhibiteur du CYP3A4, le kétoconazole (dose unique de 200 mg), a réduit la C<sub>max</sub> du kétoconazole de 21 % et n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du citalopram.</p>	
<b>Lévomépromazine</b>	<p>L'administration concomitante de citalopram (40 mg/jour pendant 10 jours) et de lévomepromazine (dose unique de 50 mg), un inhibiteur du CYP2D6, n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de ces deux médicaments.</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 pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de ces deux médicaments.</p>	<p>Étant donné que le lithium peut augmenter la neurotransmission sérotoninergique, la prudence est de mise en cas d'administration concomitante de ces deux médicaments</p>

<b>Métoprolol</b>	L'administration concomitante de citalopram (40 mg/jour pendant 22 jours) et de métoprolol $\beta$ -bloquant (dose unique de 150 mg) a doublé les concentrations plasmatiques de métoprolol. Toutefois, les effets du métoprolol, un substrat du CYP2D6, sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque n'ont pas été modifiés.	
<b>Oméprazole</b>	Inhibiteur du CYP2C19	<p>L'administration concomitante d'oméprazole (30 mg une fois par jour pendant 6 jours), un inhibiteur du CYP2C19, et de l'escitalopram (dose unique de 20 mg au jour 5) a provoqué une augmentation de l'ASC et de la <math>C_{max}</math> de l'escitalopram d'environ 50 % et 10 %, respectivement.</p> <p>La dose de 20 mg/jour de citalopram est la dose maximale recommandée pour les patients qui prennent des inhibiteurs du CYP2C19 de façon concomitante en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT.</p>

<b>Pimozide</b>	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 de 40 mg de citalopram une fois par jour pendant 11 jours, a été associée à une augmentation moyenne des valeurs du QTc au T <sub>max</sub> d'environ 12 msec par comparaison avec l'administration concomitante du pimozide et d'un placebo. Cette interaction pharmacodynamique apparente s'est produite en l'absence d'une interaction pharmacocinétique significative sur le plan clinique ; son mécanisme est inconnu.	L'administration concomitante de citalopram et de pimozide est contre-indiquée (voir <b>CONTRE-INDICATIONS</b> ).
<b>Ritonavir</b>	Substrat du CYP3A4.	L'administration concomitante d'une dose unique de ritonavir (600 mg), un substrat et un puissant inhibiteur du CYP3A4, et de l'escitalopram (20 mg) n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de ces deux médicaments.
<b>Théophylline</b>	L'administration concomitante de citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours) et de théophylline, un substrat du CYP1A2 (dose unique de 300 mg), n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de la théophylline.	
<b>Triazolam</b>	L'administration concomitante de citalopram (titrée à 40 mg/jour pendant 28 jours) et de triazolam, un substrat du CYP3A4 (dose unique de 0,25 mg), n'a pas modifié de façon importante les paramètres pharmacocinétiques des deux médicaments.	

<b>Warfarine</b>	L'administration de citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours) n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques (temps de prothrombine) d'une dose unique de 25 mg de warfarine, un substrat du CYP3A4 et du CYP2C9.	
------------------	---	--

### **INTERACTIONS MÉDICAMENT-ALIMENTS**

Bien qu'il existe une possibilité théorique d'interactions pharmacocinétiques résultant de la prise de citalopram avec du jus de pamplemousse, la survenue d'une interaction est considérée comme peu probable (voir **ISOENZYMES DU CYTOCHROME P450**).

### **INTERACTIONS MÉDICAMENT-HERBES MÉDICINALES**

**Millepertuis** : comme avec les autres ISRS, il est possible que des interactions pharmacodynamiques se produisent entre le citalopram et le millepertuis, une herbe médicinale, et que celles-ci provoquent des effets indésirables.

### **INTERACTIONS MÉDICAMENT-ANALYSES DE LABORATOIRE**

Il n'a pas été établi que des interactions se produisaient avec des analyses de laboratoire.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES**

- **L'utilisation des comprimés d'Accel-Citalopram n'est pas indiquée pour les enfants de moins de 18 ans** (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association potentielle avec des changements comportementaux et affectifs, notamment les blessures volontaires**).
- **Considérations d'ordre général** : les comprimés d'Accel-Citalopram doivent être administrés une fois par jour, le matin ou le soir, pendant ou en dehors des repas.

### **POSOLOGIE RECOMMANDÉE ET MODIFICATION POSOLOGIQUE**

#### **Adultes**

Les comprimés d'Accel-Citalopram doivent être administrés en une dose unique de 20 mg/jour par voie orale. Chez les patients qui ne répondent pas de façon adéquate, on doit envisager une augmentation de la dose jusqu'à un maximum de 40 mg/jour. Les augmentations de doses doivent habituellement être effectuées à des intervalles d'au moins une semaine.

#### **Traitement des femmes enceintes**

La sécurité d'emploi de citalopram pendant la grossesse n'a pas été établie. On ne doit donc pas utiliser les comprimés d'Accel-Citalopram pendant la grossesse, à moins que le médecin juge que les bénéfices escomptés pour la patiente l'emportent nettement sur les risques pour le fœtus.

Des cas signalés après la commercialisation du produit ont indiqué que certains nouveau-nés

exposés à des ISRS, comme de citalopram et d'autres antidépresseurs plus récents, vers la fin du troisième trimestre ont présenté des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, femmes enceintes**). Lorsqu'un médecin prescrit des comprimés d'Accel-Citalopram à une femme enceinte au troisième trimestre de sa grossesse, il doit sopeser minutieusement les risques et les bénéfices du traitement. Le médecin peut envisager de réduire graduellement la dose des comprimés d'Accel-Citalopram au cours du troisième trimestre.

#### **Gériatrie (≥ 65 ans) :**

Étant donné la prolongation de la demi-vie et une réduction de la clairance chez les personnes âgées ; il faut donc envisager de prescrire de plus faibles doses et une dose maximale moins élevée. Il peut être souhaitable de commencer par une dose de 10 mg/jour et d'augmenter la dose selon les besoins et la tolérance du patient au médicament. Une dose orale unique de 20 mg/jour est la dose recommandée pour la plupart des patients âgés. Certains patients peuvent répondre à la dose de 10 mg/jour (voir **ESSAIS CLINIQUES**). La dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg/jour selon les besoins et la tolérance du patient. Comme c'est le cas pour d'autres ISRS, la prudence s'impose quand on traite des femmes âgées pouvant être plus sensibles aux effets indésirables comme l'hyponatrémie et le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien et 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. Ainsi, une dose initiale unique de 10 mg par jour par voie orale est recommandée. On peut ensuite augmenter la dose en se basant sur la réponse du patient et sur le jugement clinique. Les patients dont la fonction hépatique est diminuée ne doivent pas recevoir des doses supérieures à 20 mg/jour (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, insuffisance hépatique**). Des précautions supplémentaires s'imposent lorsqu'on prescrit le citalopram à des patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

#### **Insuffisance rénale**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée. Étant donné qu'aucune donnée n'est disponible sur les effets pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du citalopram chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, la prudence est de mise pour ces personnes.

#### **Métaboliseurs lents de l'isoenzyme CYP2C19**

Une dose initiale de 10 mg par jour pendant les deux premières semaines de traitement est recommandée chez les patients dont la fonction du CYP2C19 est réduite. La dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour en fonction de la réponse individuelle du patient (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Propriétés pharmacocinétiques**).

#### **Traitement d'entretien**

L'évaluation du citalopram au cours de deux essais contrôlés par placebo a démontré que son effet antidépresseur s'est prolongé sur des périodes allant jusqu'à 24 semaines, après un

traitement initial de 6 ou 8 semaines (total de 32 semaines) (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Dans l'étude portant sur des doses variables, la vaste majorité des patients a reçu des doses de 20 ou 40 mg/jour aux semaines 12 et 24. Pendant le traitement d'entretien, la dose doit rester au plus faible niveau efficace et une réévaluation périodique des patients est nécessaire pour déterminer s'ils ont toujours besoin du traitement.

### **Substitution du citalopram à un IMAO ou vice-versa**

Au moins 14 jours doivent s'écouler entre l'arrêt de la prise d'un IMAO et le début du traitement par le citalopram. Au moins 14 jours doivent également s'écouler après la prise des comprimés d'Accel-Citalopram avant de commencer un traitement par IMAO (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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

On a signalé des symptômes à la suite de l'abandon du traitement par le citalopram ou d'une diminution de la dose. Un suivi des patients est nécessaire pour détecter ces symptômes et d'autres à l'arrêt du traitement ou pendant la diminution de la dose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes associés à l'arrêt du traitement et EFFETS INDÉSIRABLES**).

Il est recommandé de réduire progressivement la dose pendant une période d'au moins une ou deux semaines plutôt que d'arrêter brusquement le traitement afin réduire le risque de sevrage. Si des symptômes intolérables se produisent après une réduction de la dose ou lors de l'arrêt du traitement, il faut ajuster la dose en fonction de la réponse clinique du patient (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/Tolérance, symptômes de sevrage constatés lors de l'arrêt de l'ISRS et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables après l'abandon du traitement (ou de la réduction de la dose)**).

### **Dose oubliée**

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

### **SURDOSAGE**

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

*Lors des essais cliniques portant sur le citalopram racémique, on n'a signalé aucun décès à la suite de l'ingestion de doses de citalopram atteignant 2 000 mg. Tous les patients se sont rétablis. On a signalé des cas de torsades de pointes à la suite de surdoses de citalopram au cours de l'utilisation du médicament après sa commercialisation (voir **CONTRE-INDICATIONS ; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire ; EFFETS INDÉSIRABLES/Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Lorsqu'elles étaient précisées, ces surdoses étaient de l'ordre de 800 à 1 000 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. Bien que des surdosages mortels aient été signalés lors de la prise de citalopram seul il y avait surdosage concomitant d'autres médicaments dans la majorité des cas. Les cas de surdosage du citalopram signalés après sa commercialisation ont compris des décès provoqués par l'ingestion de surdoses mortelles de citalopram seul mais aussi de surdoses non mortelles à des doses aussi élevées que 5 200 mg.

Bien que la plupart des patients se soient remis sans séquelles, *la littérature médicale a signalé 3 décès lors de surdosage de citalopram racémique seul (doses de 2 800 mg, 2 880 mg, et 3 920 mg).*

On a signalé des cas mortels de syndrome sérotoninergique chez des patients qui ont pris des surdoses de moclobémide (Manerix) et de citalopram (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Neurologique, Syndrome sérotoninergique**). Les concentrations plasmatiques de moclobémide ont varié de 16 à 90 mg/L (intervalle thérapeutique : 1 à 3 mg/L) et ceux du citalopram ont varié de 0,3 à 1,7 mg (concentration thérapeutique : 0,3 mg/L). Cela indique que la prise d'une dose relativement faible de citalopram avec une surdose de moclobémide représente un risque important pour le patient.

Les symptômes suivants ont été constatés dans les cas de surdosage de citalopram : agitation, arythmie auriculaire et ventriculaire, bradycardie, bloc de branche, arrêt cardiaque, confusion, convulsion, coma, cyanose, étourdissements, altérations de l'ECG, hyperventilation, hypotension, hypertension, perte de conscience, mydriase, nausées, prolongation du segment QRS, prolongation de l'intervalle QT, rhabdomyolyse, convulsions, syndrome sérotoninergique, somnolence, stupeur, sudation excessive, tachycardie, torsade de pointes, tremblements et vomissements.

### **Traitement du surdosage**

Dégager les voies respiratoires afin d'assurer une ventilation et une oxygénation adéquates. Envisager un lavage gastrique et l'utilisation de charbon activé. Le lavage gastrique doit être effectué dès que possible après l'ingestion de la substance. 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 pas d'antidote spécifique au citalopram.

En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller l'ECG.

En raison du grand volume de distribution du citalopram, il est peu probable qu'une diurèse forcée, une dialyse, une hémoperfusion et une transfusion totale soient bénéfiques.

Lors de la prise en charge du surdosage, il faut envisager l'ingestion de plusieurs médicaments.

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

### **Mécanisme d'action**

Le citalopram est un inhibiteur très sélectif et puissant du recaptage de la sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) ayant des effets minimes sur le recaptage neuronal de la norépinéphrine (NE) et de la dopamine (DA). On pense que la capacité du citalopram à potentialiser l'activité sérotoninergique dans le système nerveux central par l'inhibition du recaptage neuronal de la sérotonine est responsable de son action antidépressive.

Un traitement à long terme (14 jours) par le citalopram chez le rat n'a pas induit de tolérance à l'inhibition du recaptage de la sérotonine.

### **Propriétés pharmacodynamiques**

Le citalopram n'a pas ou très peu d'affinité pour une série de récepteurs, notamment les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub> de la sérotonine, D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> de la dopamine,  $\alpha$ <sub>1</sub>-,  $\alpha$ <sub>2</sub>-,  $\beta$ -adrénergique, histaminique H<sub>1</sub>, muscarinique, cholinergique ni pour ceux de la benzodiazépine, de l'acide gamma aminobutyrique (GABA) et des opioïdes.

### **Propriétés pharmacocinétiques**

**Absorption** : après l'administration d'une dose unique de citalopram (40 mg) par voie orale à des sujets volontaires masculins en bonne santé, les concentrations sanguines maximales ont été mesurées après environ 4 heures (intervalle de 1 à 6 heures). La biodisponibilité absolue du citalopram a été d'environ 80 % (intervalle de 52 à 93 %) comparativement à une dose intraveineuse. L'absorption n'a pas été modifiée par l'ingestion de nourriture.

**Distribution** : après une perfusion intraveineuse chez des sujets volontaires masculins en bonne santé, le volume de distribution apparent ( $V_d$ ) $\beta$  a été d'environ 12 L/kg (intervalle de 9 à 17 L/kg), indiquant une distribution tissulaire marquée ; le ( $V_d$ ) $\beta$  oral a été d'environ 17 L/kg (intervalle de 14 à 21 L/kg). La fixation du citalopram et de ses métabolites déméthylés aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 80 %.

Les propriétés pharmacocinétiques d'une ou plusieurs doses de citalopram sont linéaires et proportionnelles à la dose dans un intervalle posologique allant de 10 à 60 mg/jour. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes chez les patients en 1 à 2 semaines. À une dose quotidienne de 40 mg, la concentration plasmatique moyenne est d'environ 83 ng/mL (n = 114) avec une variabilité de 30 à 200 ng/mL. Un traitement prolongé n'entraîne pas d'accumulation du citalopram. On n'a pas établi de relation nette entre les concentrations plasmatiques de citalopram et la réponse thérapeutique ou les effets indésirables.

**Métabolisme** : le citalopram est métabolisé par le foie en déméthylcitalopram (DCT), didéméthylcitalopram (DDCT), citalopram-N-oxyde et en un dérivé désaminé de l'acide propionique. Des essais *in vitro* ont démontré que les DCT, DDCT et le citalopram-N-oxyde inhibent également le recaptage neuronal de la sérotonine, mais qu'ils sont moins sélectifs et moins puissants que la molécule mère et que leur importance clinique est mineure. Le citalopram inchangé est le composé prédominant dans le plasma.

Des études *in vitro* ont indiqué que la biotransformation du citalopram en ses métabolites déméthylés dépend à la fois du CYP2C19 et du CYP3A4, et dans une moindre mesure du CYP2D6. Une dose initiale de 10 mg est recommandée pour les patients dont la fonction du CYP2C19 est réduite (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Élimination** : la demi-vie d'élimination du citalopram ( $t_{1/2\beta}$ ) est d'environ 37 heures (intervalle : 30 à 42 heures), ce qui permet de recommander une posologie à raison d'une dose par jour. La clairance plasmatique systémique du citalopram (ClS) est de 0,33 L/min. Le citalopram est principalement éliminé par le foie (85 %) et le reste par les reins ; environ 12 % (intervalle 6 à 21



%) de la dose quotidienne sont excrétés dans les urines sous forme de citalopram inchangé.

### **Populations et affections particulières**

**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 à 4 semaines. Chez les personnes âgées, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été élevées (106 ng/mL), la demi-vie prolongée (1,5 à 3,75 jours) et la clairance réduite (0,08 à 0,3 L/min). L'élévation des concentrations plasmatiques de citalopram s'est produite à un plus jeune âge chez les femmes que chez les hommes. Dans cette population, on recommande d'utiliser des doses moins élevées et une dose maximale plus faible de citalopram (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations spéciales, gériatrie et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, gériatrie**).

**Insuffisance hépatique :** les propriétés pharmacocinétiques du citalopram ont été comparées chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique (3 femmes et 6 hommes âgés de 41 à 60 ans) à celles qui avaient été mesurées chez 12 sujets masculins volontaires en bonne santé (âgés de 21 à 43 ans). Chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique, la demi-vie du citalopram était environ deux fois plus longue (83 heures vs 37 heures); les concentrations de citalopram à l'état d'équilibre ont augmenté de 61 % et la clairance par voie orale a diminué de 37 %. Ainsi, en présence d'insuffisance hépatique, on doit utiliser le citalopram avec prudence et réduire la dose maximale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations spéciales, Insuffisance hépatique et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, insuffisance hépatique**).

**Insuffisance rénale :** chez des patients qui présentaient une insuffisance rénale légère ou modérée (4 femmes et 3 hommes âgés de 30 à 55 ans), le citalopram a été éliminé plus lentement que chez 12 sujets volontaires masculins en bonne santé (âgés de 21 à 43 ans) ; la demi-vie a été de 49 heures vs 37 heures. Toutefois, une insuffisance rénale légère à modérée n'a pas modifié de façon importante les paramètres pharmacocinétiques du citalopram. On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur le traitement chronique des patients dont la fonction rénale est sévèrement réduite (clairance de la créatinine < 20 mL/min).

### **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver les comprimés d'Accel-Citalopram dans un endroit sec, à température ambiante, entre 15 et 30 °C.

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

Les comprimés d'Accel-Citalopram contiennent du bromhydrate de citalopram correspondant à 10 mg, 20 mg ou 40 mg de citalopram ainsi les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, copovidone, glycérine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, hypromellose, polyéthylène glycol 400 et dioxyde de titane. De l'oxyde de fer rouge et de l'oxyde de fer jaune ont été inclus comme agents colorants.

Les comprimés d'Accel-Citalopram sont disponibles sous forme de comprimés pelliculés.

**Comprimés de 10 mg :** chaque comprimé rond, de couleur beige, biconvexe et pelliculé, portant l'inscription « 10 » sur un côté, contient 10 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate de citalopram). Plaquettes alvéolées (3 x 10) et flacons de 100 et 500 comprimés.

**Comprimés de 20 mg :** chaque comprimé ovale, de couleur beige, biconvexe, sécable et pelliculé, portant l'inscription « 20 » gravé de façon symétrique autour de la ligne sécable sur un côté et l'inscription « 1010 » sur l'autre côté, contient 20 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate de citalopram). Plaquettes alvéolées (3 x 10) et flacons de 100 et 500 comprimés.

**Comprimés de 40 mg :** chaque comprimé ovale, de couleur beige, biconvexe, sécable et pelliculé, portant l'inscription « 40 » gravé de façon symétrique autour de la ligne sécable sur un côté et l'inscription « 1011 » sur l'autre côté, contient 40 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate de citalopram). Plaquettes alvéolées (3 x 10) et flacons de 100 et 500 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

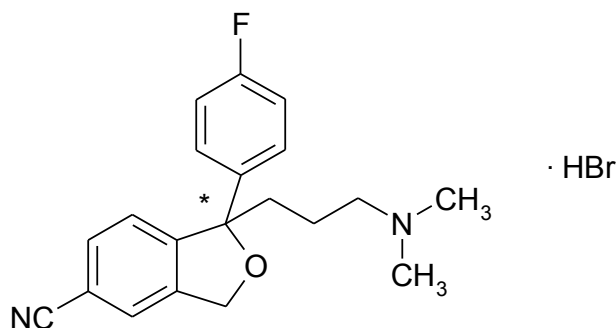
Nom propre : Bromhydrate de citalopram

Nom chimique :

1. Monobromhydrate de 1-[3-(diméthylamino)propyl]-1-(*p*- fluorophényl)-5-phthalanconitrile
2. Monobromhydrate de 5-isobenzofurancarbonitrile, 1-[3- (diméthylamino)propyl]-1-(4-fluorophényl)- 1,3-dihydro

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>BrFN<sub>2</sub>O et 405,35

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre cristalline blanche à blanchâtre.

Point de fusion : 184 °-188 °C

pH : 5,0 à 7,0 (solution d'eau à 10 % p/v)

pKa : 9,5 (microtitrage)

Solubilité : eau (peu soluble)  
éthanol (soluble)  
chloroforme (facilement soluble)  
diéthyléther (très peu soluble)

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

## ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité du citalopram dans le traitement de la dépression a été établie au cours de cinq essais contrôlés par placebo menés auprès de patients qui correspondaient aux critères du DSM-III ou au DSM-III-R pour la dépression majeure. La réponse au traitement a été évaluée selon l'échelle de dépression de Hamilton (HAMD) et/ou par l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Asberg (MADRS) ainsi que par l'échelle d'impression clinique globale (CGI) de la sévérité. Sur les échelles HAMD et MADRS, on a évalué les scores totaux, certains éléments individuels et le pourcentage de sujets répondant au traitement (définis comme les patients dont le score total HAMD/MADRS était réduit d'au moins 50 % par rapport aux valeurs initiales).

Au cours d'une étude à doses fixes d'une durée de 6 semaines, 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). Les doses de 40 et 60 mg/jour ont été augmentées graduellement et les patients les ont atteintes en 4 et 8 jours, respectivement. L'étude a démontré que les doses de 40 et 60 mg/jour étaient significativement plus efficaces que le placebo, bien que la dose de 60 mg/jour n'ait pas été aussi efficace que la dose de 40 mg/jour. Les doses plus faibles n'ont pas fait preuve d'une supériorité statistiquement significative sur le placebo, sauf sur le MADRS ; sur cette échelle, le pourcentage de « répondeurs » a été significativement plus élevé dans tous les groupes traités par le citalopram que dans le groupe recevant le placebo.

La deuxième étude était une étude à doses variables de 4 semaines dans laquelle 85 % des patients répondaient aux critères de la mélancolie. Au début de l'étude, 89 et 91 patients ont été randomisés dans les groupes citalopram et placebo, respectivement. Cette étude a été la seule dans laquelle la participation masculine était supérieure à la participation féminine (64 % vs 36 %). La dose initiale de citalopram, 20 mg/jour, pouvait être augmentée jusqu'à la dose maximale tolérée ou jusqu'à une dose maximale de 80 mg/jour. Les patients recevant le citalopram ont présenté une amélioration significativement plus marquée que les patients recevant le placebo. À la semaine 4, la dose quotidienne moyenne était de 63 mg, et 52 % des patients recevaient la dose de 80 mg/jour.

Lors d'une étude à doses fixes de 6 semaines, les patients ont reçu du citalopram, 20 ou 40 mg/jour ou un placebo (n = 64 à 70 par groupe). Les patients traités par 40 mg/jour de citalopram ont présenté une amélioration significativement supérieure à celle des patients recevant le placebo. La différence entre la plus faible dose de citalopram et le placebo n'a pas été significative.

Au cours d'une autre étude de 6 semaines à doses fixes, les patients ont reçu du citalopram, 20 ou 40 mg/jour ou un placebo (n = 88 à 97 par groupe). Bien que les patients traités par le citalopram aient présenté une amélioration quelque peu supérieure à celle des patients recevant le placebo, les différences entre les groupes recevant le médicament et le groupe témoin n'ont pas atteint le seuil de signification statistique en raison d'un taux de réponse élevé dans le groupe placebo, c'est-à-dire une amélioration notable dans le groupe placebo.

Une étude de 6 semaines à doses variables a été menée auprès de patients âgés atteints de dépression (l'âge moyen des hommes et des femmes était de 75 et 77 ans, respectivement) pour déterminer l'effet antidépresseur et l'innocuité du citalopram dans cette sous-population. Le

nombre de patients ayant reçu le citalopram et le placebo a été de 98 et de 51, respectivement. Cette étude a autorisé la sélection de patients dont les scores initiaux sur l'échelle HAMD étaient inférieurs à ceux généralement admis ( $\geq 18$  dans les essais cliniques). Toutefois, seul un petit pourcentage de patients avait un score inférieur à 18 sur l'échelle HAMD au début de l'essai. La dose de citalopram a été augmentée pour passer d'une dose initiale de 10 mg/jour à une dose maximale de 30 mg/jour. Les patients recevant le citalopram ont présenté une amélioration significativement supérieure à celle des patients recevant le placebo. La dose finale de citalopram a été de 10, 20 et 30 mg/jour chez 5 %, 51 % et 44 % des patients, respectivement.

L'efficacité du citalopram pour la prévention des rechutes a été évaluée au cours de deux études à long terme. Les patients dépressifs qui avaient répondu au citalopram au cours des premières 6 ou 8 semaines de traitement aigu (à des doses fixes de 20 ou 40 mg/jour dans l'une des études et à des doses variables de 20 à 60 mg/jour dans la seconde) ont été randomisés pour continuer à recevoir le citalopram ou un placebo. Le nombre de patients recevant le citalopram était de 257 et celui sous placebo, de 116. Dans les deux études, les patients qui ont continué à recevoir le citalopram ont connu un taux significativement moins élevé de rechute au cours des 6 mois suivants comparativement aux patients qui ont reçu le placebo. Dans l'étude à doses fixes, les taux de rechute ont été semblables aux doses de 20 et 40 mg/jour, soit 10 % et 12 %, respectivement. Parmi les patients recevant le placebo, le taux de rechute a été de 31 %. Dans l'essai à doses variables, les taux de rechute ont été de 14 % et 24 %, respectivement, dans les groupes citalopram et placebo. Bien que la majorité des patients (76 %) aient été maintenus à des doses de 20 ou 40 mg/jour de citalopram pendant la plus grande partie de l'étude, certains patients ont reçu 60 mg/jour et quelques patients ont été maintenus à des doses inférieures à 20 mg/jour.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamique

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

### Expériences *in vitro*

(a) Recaptage neuronal de la sérotonine, de la norépinéphrine et de la dopamine

L'effet pharmacologique principal du citalopram est l'inhibition du mécanisme de recapture du 5-HT. Il a été démontré que le citalopram inhibe le recaptage du 5-HT dans les plaquettes du lapin avec une  $IC_{50}$  de 14 nM. De la même façon, le médicament inhibe le recaptage du 5-HT dans les préparations synaptosomiques de cerveaux de rat.

#### Captage des amines marquées au $^3H$ dans les synaptosomes de cerveau de rat ( $IC_{50}$ nM)

	5-HT	NE	DA	NE/5-HT
citalopram	1,8	8 800	41 000	4 889
déméthylcitalopram	7,4	780	26 000	105
didéméthylcitalopram	24	1 500	12 000	63
Citalopram-N-oxyde	56	3 200	>100 000	57

Les données indiquent que le citalopram est un inhibiteur puissant et sélectif du recaptage du 5-

HT sans activité sur le recaptage neuronal de la norépinéphrine (NE) ou de la dopamine (DA). Les métabolites du citalopram sont également des inhibiteurs sélectifs du recaptage du 5-HT, bien qu'ils soient moins actifs que la molécule mère.

Le rapport entre les concentrations qui inhibent le recaptage *in vitro* de la NE et du 5-HT détermine la sélectivité d'un ISRS. D'après ce critère, le citalopram est un ISRS très sélectif.

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

Le citalopram n'a pas ou très peu d'affinité pour une série de récepteurs, notamment les 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, les récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> de la dopamine,  $\alpha$ <sub>1</sub>-,  $\alpha$ <sub>2</sub>-,  $\beta$ -adrénergiques, les récepteurs histaminique H<sub>1</sub>, muscarinique, cholinergique ni pour ceux des récepteurs des benzodiazépines et des opioïdes.

Une série de tests fonctionnels *in vitro* effectués sur des organes isolés ainsi que des tests fonctionnels *in vivo* ont confirmé l'absence d'affinité pour ces récepteurs.

#### Effets sur le comportement

Lors d'un test du désespoir comportemental, des souris dressées à nager dans un bocal en verre finissaient par s'immobiliser. Ce comportement a été mis en échec par le citalopram dans un mode proportionnel à la dose.

Les précurseurs de la 5-HT, le tryptophane et le 5-HTP induisent le syndrome de 5-HT chez la souris et le rat; ce syndrome est caractérisé par des tremblements, de l'hyperactivité, une démarche anormale, une lordose et l'abduction des membres postérieurs. Le citalopram a potentialisé ces manifestations comportementales. Les métabolites déméthyl, didéméthyl et N- oxyde ont été moins puissants que la molécule mère.

Les mouvements soudains de la tête caractéristiques, induits par un traitement associant un IMAO et le 5-HTP ont été amplifiés par le citalopram. Toutefois, ce type de mouvement, lorsqu'il est induit par la quipazine, un mimétique direct du 5-HT, n'a pas été modifié par le citalopram, indiquant que le médicament ne possède pas d'activité anti-5-HT.

Bien que le citalopram ne possède pas d'activité antinociceptive en soi, il potentialise l'effet antinociceptif de la morphine. Dans un modèle de renforcement alimentaire, où les aliments étaient administrés à plusieurs reprises, le citalopram n'a pas modifié la réponse des pigeons, mais a accentué la baisse de la réponse induite par le 5-HTP.

Chez le rat, le citalopram n'a pas facilité l'autostimulation, ne s'est pas substitué à la d-amphétamine, au d-LSD, ou au 8-OHDPAT dans un modèle de discrimination des médicaments et n'a pas augmenté la consommation d'éthanol lors d'un test de préférence entre l'éthanol et l'eau. Dans cette dernière expérience, le citalopram a même réduit la consommation d'alcool. Ces expériences indiquent que le citalopram ne conduirait pas à un abus de médicament et ne provoquerait pas de dépendance.

Le citalopram a démontré un léger effet protecteur contre les convulsions induites par le test de

l'électrochoc maximal, les convulsions induites par l'isoniazide et contre les crises convulsives audiogènes. Toutefois, on a observé des convulsions au cours des études sur la toxicité à des concentrations plasmatiques très élevées de citalopram. (voir **TOXICOLOGIE**).

#### Effets cardiovasculaires

Le citalopram a bloqué les canaux hERG d'expression hétérologue dans les cellules ovariennes de hamster chinois à une CI50 de 4 µM.

Chez des chiens conscients, des doses uniques de 5 mg/kg de citalopram par voie orale ont causé des fluctuations importantes de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Une dose de 10 mg/kg a provoqué de la tachycardie et une élévation de la tension artérielle. L'ECG est resté inchangé.

Chez les chats anesthésiés, des doses uniques de 35 mg/kg par voie orale ont réduit les paramètres suivants : tension artérielle moyenne, pression télédiastolique du ventricule gauche, contractilité, performance cardiaque, volume d'éjection systolique et débit cardiaque. La résistance périphérique a été augmentée. On a noté des anomalies de l'ECG, notamment des altérations de la conduction, des changements du rythme et une inversion des ondes T chez 2 des 6 chats.

Les autres effets cardiovasculaires du citalopram et de l'un de ses métabolites sont décrits dans la section **TOXICOLOGIE**.

### **Propriétés pharmacocinétiques chez les animaux**

#### Absorption

Les propriétés pharmacocinétiques du citalopram chez la souris, le rat et le chien sont caractérisées par une absorption rapide avec un Tmax variant de 0,5 à 4 heures. Contrairement à ce qui est constaté chez l'homme, on a noté chez les animaux une réduction de la biodisponibilité systémique imputable à un important métabolisme de premier passage.

#### Distribution

L'analyse pharmacocinétique des données obtenues après l'administration intraveineuse d'une dose unique suggère des caractéristiques de distribution à deux compartiments. On a trouvé des concentrations élevées du médicament et des métabolites déméthylés dans les poumons, le foie et les reins et des concentrations moins élevées dans le cœur et le cerveau. On a démontré que le citalopram et ses métabolites déméthylés traversent la barrière placentaire et qu'ils sont excrétés en petites quantités dans le lait maternel.

On estime que le citalopram se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 70 à 80 %. La (les) protéine(s) à laquelle il se fixe n'a (n'ont) pas été identifiée(s).

Tant chez la souris que chez le chien, les concentrations tissulaires de la molécule mère et de ses métabolites déméthylés augmentent avec les doses, mais pas nécessairement de façon proportionnelle à la dose. Comparativement aux concentrations de la molécule mère, les concentrations du métabolite didéméthylé étaient plus élevées chez le chien que chez la souris, ce qui s'est traduit par des ratios plus faibles de citalopram/didéméthylcitalopram chez le chien,

surtout au niveau du cœur et des reins.

### Métabolisme

On n'a constaté aucune différence qualitative importante dans le métabolisme du citalopram entre les animaux et les humains. Le citalopram est métabolisé en déméthylcitalopram, didéméthylcitalopram, citalopram-N-oxyde 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'humain.

### Élimination

L'élimination du citalopram après une dose unique est rapide, la demi-vie variant de 1,5 à 2 heures chez la souris à 3,5 à 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.

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

### Toxicocinétique

Les concentrations plasmatiques ont été déterminées au moyen de plusieurs études de toxicité à long terme. Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus par certaines de ces études.

Espèce	Étude	Dose mg/kg	CT <sup>a</sup> ng/mL	DCT <sup>b</sup> ng/mL	DDCT <sup>c</sup> ng/mL
<b>Rat<sup>d</sup></b>	Toxicité 12 mois per os (dans la nourriture)	32	mâle 330 femelle 334	474 391	246 204
		60	mâle 690 femelle 826	989 862	497 290
		120	mâle 1 163	1 947	758
			femelle 1 286	1 655	577
<b>Chien<sup>e</sup></b>	Toxicité 12	1	19	22	95
		3	350	170	314
		8	1 218	586	574
<b>Homme</b>	Doses multiples	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 la semaine 52 ;

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

Les données indiquent que les concentrations plasmatiques de citalopram et des métabolites déméthylés sont considérablement plus élevés chez les animaux que chez les humains. La dose approximative de 0,9 mg/kg chez l'humain correspond à la dose la plus élevée recommandée (60 mg/jour). Les concentrations plasmatiques de la molécule mère, mesurées chez les rats et les chiens aux doses maximales, sont environ 10 fois plus élevées chez les animaux que chez les humains tandis que les taux des métabolites didéméthyl sont presque 100 fois plus élevés. Chez le rat, cette étude n'a pu établir de taux sans effet observable (NOEL) ; à faible dose, on a noté



une vacuolisation minime des hépatocytes avec infiltration lipidique et une accumulation de cellules spumeuses dans les poumons. Les changements ont été réversibles. Chez les chiens, le NOEL a été de 3 mg/kg.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Les valeurs de la DL<sub>50</sub> du citalopram ont été comprises entre 900 et 1 700 mg/kg après une administration orale et entre 38 et 74 mg/kg après une administration intraveineuse. Toutefois, une mortalité a été observée dans les intervalles de doses allant de 400 à 600 mg/kg, indiquant que la courbe de réponse à la dose est très plate pour la mortalité. Les signes de toxicité étaient la sédation et les tremblements tandis que des convulsions sont survenues à des doses proches des valeurs de la DL<sub>50</sub> ou supérieures à celles-ci.

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

Espèce	Sexe	Voie d'administration				
		i.v.	p.o.	i.p.	s.c.	i.m.
Souris	Mâle	72 ± 9	1 140 ±	220 ± 9	534 ± 71	> 400
	Femelle	74 ± 10	190	207 ± 20	-	-
Rat	Mâle	40 ± 4	900 ± 120	157 ± 27	1 950 ±	> 400
	Femelle	38 ± 7	1 710 ±	133 ± 17	364	-
			292	-	-	-
			1 426 ±	-	-	-
		554	-	-	-	

Plusieurs essais de toxicité portant sur l'administration d'une dose unique ont été réalisés sur des chiens pour évaluer le potentiel cardiotoxique du citalopram. Ces essais n'ont pas mis en évidence de cardiotoxicité, mais des convulsions toniques-cloniques ont été observées après l'administration orale de 20 à 40 mg/kg et après une perfusion intraveineuse lente de 20 à 24 mg/kg. La concentration plasmatique critique pour les convulsions a été d'environ 1 950 ng/mL.

### Toxicité à long terme

On a réalisé des essais toxicologiques, portant notamment sur l'administration quotidienne de doses pendant des périodes de 26 semaines chez la souris et de 52 semaines chez le rat et le chien. Le suivi des concentrations plasmatiques du médicament dans les essais d'innocuité à long terme a permis de documenter que les animaux ont été exposés à des concentrations moyennes de citalopram jusqu'à environ 1 200 ng/mL (chiens et rats) et 2 900 ng/mL (souris), de même qu'à des concentrations substantielles de diméthylcitalopram [jusqu'à environ 1 800 ng/mL (rats), 600 ng/mL (chiens), 1 150 ng/mL (souris)] et de didiméthylcitalopram [jusqu'à environ 650 ng/mL (rats), 600 ng/mL (chiens), 300 ng/mL (souris)]. En plus des caractéristiques comportementales et fonctionnelles d'une stimulation exagérée de la 5-HT (par ex. hyperactivité, tremblements, raideur de la queue, mydriase, baisse de la consommation de nourriture et baisse du gain pondéral), on a démontré deux effets liés au traitement chez les rongeurs, à savoir une stéatose hépatique et une lipidose (vacuolisation des lymphocytes). Ces deux effets ont été réversibles. En outre, une dégénérescence rétinienne et une atrophie testiculaire ont été mises en évidence chez le rat.

Chez le chien, on a découvert deux effets associés au traitement. Tout d'abord, on a observé des convulsions chez les chiens et des décès quand les concentrations plasmatiques de citalopram excédaient 1 950 ng/mL (administration p.o. ou i.v.). Ensuite, on a noté des arythmies ventriculaires mortelles à des concentrations élevées associant le métabolite didéméthylé (environ 300 ng/mL) et le citalopram (environ 1 950 ng/mL) après une perfusion i.v.

#### Stéatose hépatique chez les rongeurs

La stéatose hépatique a d'abord été observée au cours d'une étude de gavage d'une durée de 3 mois menée chez des rats à qui on avait donné 8 à 32 mg/kg/jour de citalopram. Cette administration a provoqué une infiltration lipidique du foie proportionnelle à la dose chez tous les rats mâles, mais pas chez les femelles, quelle que soit la dose. On a également observé une stéatose chez les rats mâles au cours d'une étude de 4 semaines, mais seulement à des doses considérablement plus élevées (> 160 mg/kg). Chez les rats femelles, on a seulement observé une stéatose légère à la dose de 200 mg/kg/jour.

#### Lipidose (phospholipides) chez les rongeurs

La phospholipidose qui a été constatée chez les rongeurs est une accumulation anormale de phospholipides dans les cellules phagocytaires et dans les cellules qui catabolisent les biomembranes, comme les macrophages alvéolopulmonaires et les leucocytes circulants (les lymphocytes en particulier).

Une phospholipidose est apparue chez les rats recevant du citalopram à des doses quotidiennes de 120 mg/kg et on a observé une légère vacuolisation des lymphocytes périphériques chez les souris à des doses quotidiennes de 100 mg/kg, dans les études de 52 semaines et de 26 semaines, respectivement. Les deux effets ont été réversibles en 3 à 4 semaines.

#### Dégénérescence/atrophie rétinienne chez le rat

Dans l'étude de cancérogénicité menée chez le rat, on a constaté, chez les mâles seulement, une légère augmentation de l'opacification du cristallin, proportionnelle à la dose. De plus, on a noté une incidence/gravité accrue de la dégénérescence/atrophie rétinienne dans le groupe recevant la dose élevée (80 mg/kg/jour). L'incidence a été plus élevée chez les femelles, toutefois plus de femelles que de mâles ont survécu à l'étude. Un pathologiste indépendant a conclu que les altérations rétiniennes sont probablement attribuables à une dilatation de la pupille induite par le médicament (mydriase), ce qui a augmenté le risque de lésion rétinienne chez le rat albinos qui est déjà sensible à la lumière.

#### Atrophie testiculaire chez le rat

Dans l'étude de toxicité de 52 semaines menée sur des rats, on a constaté une atrophie testiculaire aux doses de 60 et 120 mg/kg/jour de citalopram.

#### Convulsions et mortalité chez le chien

Les études de toxicité effectuées sur des chiens ont révélé que l'administration du citalopram entraînait des arythmies ventriculaires mortelles. On a alors effectué des essais pour élucider le mécanisme de cet effet et déterminer sa pertinence chez l'homme.

Les études ont démontré que :

- La perfusion i.v. de citalopram, à la dose de 20 mg/kg, provoquait des convulsions. Les

concentrations sanguines de citalopram atteignaient 1 950 ng/mL à cette dose. En présence de diazépam, également après perfusion intraveineuse, on pouvait perfuser des doses plus élevées de citalopram, plus précisément jusqu'à 70 mg/kg (6 800 ng/mL).

- La perfusion intraveineuse du métabolite didéméthyl du citalopram a provoqué une prolongation de l'intervalle QT dans l'intervalle de doses de 5 à 22 mg/kg. Les concentrations sanguines du métabolite étaient de 300 ng/mL à la dose de 5 mg/kg. La prolongation de l'intervalle QT était proportionnelle à la dose.
- Lors de la perfusion concomitante de citalopram, à la dose de 20 mg/kg et de didéméthylcitalopram, à la dose de 5 mg/kg (en association avec du diazépam pour prévenir les convulsions), 5 chiens sur 9 sont morts à la suite d'une fibrillation ventriculaire. À ces doses, les concentrations plasmatiques de citalopram et de didéméthylcitalopram étaient de 1 950 ng/mL et 300 ng/mL, respectivement.

Comme le tableau suivant l'indique, il existe une différence substantielle dans les concentrations plasmatiques de citalopram et de son métabolite chez le chien et chez l'homme aux doses thérapeutiques recommandées.

Traitement	Chien	Patients
	Fibrillation ventriculaire	À l'état d'équilibre après une dose de citalopram de 60 mg/jour
citalopram, 20 mg/kg	1 950 ng/mL	121 ng/mL
<b>plus</b> didéméthylcitalopram, 5 mg/kg	300 ng/mL	6,3 ng/mL

#### Toxicité pour la reproduction

Le citalopram n'a pas modifié la performance reproductive des rats à des doses allant jusqu'à 16 mg/kg/jour (mâles) et 32 mg/kg/jour (femelles).

Lors d'études tératologiques menées sur des rats, on a observé des effets sur les produits de conception à des doses qui étaient toxiques chez les rates. Des effets toxiques minimes sur le développement ont été enregistrés à la dose de 32 mg/kg/jour : elle s'est manifestée par une faible incidence de résorptions, une légère diminution du poids des fœtus et des ratons et un léger retard réversible de l'ossification et du développement postnatal.

Chez le lapin, des doses de 4,8 mg/kg/jour et plus ont été toxiques pour les mères et celles de 16 mg/kg/jour et plus ont provoqué la mort de certaines d'entre elles. On n'a pas noté d'effet sur le développement embryofœtal à la plus forte dose qui a pu être évaluée (16 mg/kg/jour).

Lors d'une étude sur le développement embryofœtal menée sur des rats, l'administration de citalopram (32, 56, ou 112 mg/kg/jour) par voie orale à des rates gravides pendant la période d'organogenèse a provoqué une baisse de la croissance et de la survie embryofœtales et une augmentation de l'incidence d'anomalies fœtales (notamment des lésions cardiovasculaires et squelettiques) à la dose élevée, environ 18 fois plus élevée que la DHMR (dose humaine maximale recommandée) de 60 mg/jour tenant compte de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>). Cette

dose a également été associée à une toxicité maternelle (signes cliniques, réduction du gain de poids corporel). La dose sans effet sur le développement de 56 mg/kg/jour est environ 9 fois plus élevée que la DHMR, en mg/m<sup>2</sup>. Lors d'une deuxième étude de développement embryofœtal chez le rat à des doses comparables, on n'a pas noté d'augmentation des anomalies fœtales.

Dans une étude chez le lapin, on n'a observé aucun effet indésirable sur le développement embryofœtal à des doses allant jusqu'à 16 mg/kg/jour, soit environ 5 fois la DHMR, en mg/m<sup>2</sup>. On a donc observé des effets tératogènes à une dose toxique pour la mère dans une étude de développement embryofœtal chez le rat, mais ces effets n'ont pas été confirmés dans une deuxième étude menée sur des rats ni dans une étude réalisée chez le lapin.

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

#### Fertilité

Des données chez l'animal ont démontré que le citalopram induit une réduction dans les indices de fertilité et de gestation, une réduction en nombre de l'implantation et des anomalies des spermatozoïdes à des expositions dépassant largement l'exposition chez l'humain.

#### Mutagénicité

Le citalopram n'a exercé aucune activité mutagène dans la plupart des tests *in vitro* (test d'Ames sur des cultures de *Salmonella* ; test d'aberrations chromosomiques dans des cultures de lymphocytes humains, test de mutation génétique sur des cultures de cellules de lymphome murin L5178Y) et tests *in vivo* (test du micronoyau; synthèse d'ADN non programmée). Toutefois, le citalopram a été mutagène dans quelques études *in vitro* (test d'Ames dans les cultures de *Salmonella* et test sur des cellules pulmonaires du hamster chinois).

#### Cancérogénicité

Le citalopram n'a révélé aucun potentiel carcinogène chez la souris à des doses quotidiennes de 40-240 mg/kg (1,5 an) et chez le rat à des doses de 8-80 mg/kg (2 ans). On a noté une incidence accrue du carcinome de l'intestin grêle chez les rats recevant 8 et 24 mg/kg/jour de citalopram, mais pas chez les rats recevant une dose de 80 mg/kg/jour.

## RÉFÉRENCES

### Précliniques/*In vitro*

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

### Cliniques/Revues

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, Overø KF, et al. Citalopram versus mianserin. A controlled, double-blind trial in depressed patients. *Acta psychiatr scand* 1985; 72 : 89-96.
10. Fuglum E, Rosenberg C, Damsbo N, et 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 Psychiatry* 1998; 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, Tanghøj, 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, Damsbo 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(Suppl1) : 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 Janiero, 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. Celexa<sup>®</sup> Product Monograph, Lundbeck Canada Inc., Control No. 192636, 16 June, 2016.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### **Pr Comprimés d'Accel-Citalopram Comprimés de Citalopram USP Bromhydrate de citalopram**

Ce dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « Monographie de produit » publiée après l'approbation de la vente de Comprimés d'Accel-Citalopram au Canada et elle s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Veuillez lire cette information avant de commencer à prendre les Comprimés d'Accel-Citalopram. Conservez le dépliant pendant la durée de votre traitement au cas où vous voudriez le relire. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents sur les comprimés d'Accel-Citalopram. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur le médicament. Gardez toujours les médicaments hors de la portée des enfants.

#### **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

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

Votre médecin vous a prescrit les comprimés d'Accel-Citalopram pour soulager vos symptômes de dépression. Le traitement avec ce type de médicament est plus sûr et efficace lorsque vous entretenez une bonne communication avec votre médecin sur ce que vous ressentez.

##### **Les effets de ce médicament :**

**Les comprimés d'Accel-Citalopram appartiennent à un groupe de médicaments appelés antidépresseurs et plus précisément à la classe de médicaments appelés Inhibiteurs Sélectifs du Recaptage de la Sérotonine (ISRS).**

On pense que les comprimés d'Accel-Citalopram agissent en augmentant les taux d'une substance chimique appelée sérotonine (5-hydroxytryptamine) qui est présente dans le cerveau.

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

- Ne prenez pas les comprimés d'Accel-Citalopram en même temps que le pimozide.
- Ne prenez pas les comprimés d'Accel-Citalopram si vous prenez en ce moment un antidépresseur de la classe des inhibiteurs de la monoamine oxydase ou si vous en avez récemment pris (par ex. sélégiline, moclobémide).
- Ne prenez pas les comprimés d'Accel-Citalopram si vous êtes allergique ou si vous êtes allergique à l'un des composants de sa préparation (voir plus bas pour la liste des ingrédients).
- Cessez de prendre les comprimés d'Accel-Citalopram et communiquez immédiatement avec votre médecin si vous éprouvez une réaction allergique ou une réaction indésirable importante.
- Ne prenez pas les comprimés d'Accel-Citalopram si vous avez reçu un diagnostic de syndrome du QT long congénital.

##### **L'ingrédient médicamenteux est :**

Bromhydrate de citalopram

##### **Les ingrédients non médicinaux importants sont :**

Copovidone, amidon de maïs, croscarmellose sodique, glycérine, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol 400 et dioxyde de titane.

De l'oxyde de fer rouge et de l'oxyde de fer jaune sont inclus comme agents colorants.

##### **Les formes posologiques sont :**

Les comprimés d'Accel-Citalopram sont disponibles sous forme de comprimés de 10 mg, 20 mg ou 40 mg présentés dans des plaquettes alvéolées et dans des flacons.

#### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Le traitement avec ce type de médicament est plus sûr et efficace lorsque vous entretenez une bonne communication avec votre médecin sur ce que vous ressentez.**

L'utilisation de citalopram est contreindiquée chez les enfants de moins de 18 ans.

##### **Apparition ou aggravation problèmes affectifs ou comportementaux**

En particulier au cours des premières semaines de traitement ou lors d'une modification posologique, un petit nombre de patients qui prennent des médicaments de ce type peuvent avoir l'impression que leur état s'aggrave au lieu de s'améliorer. Ils peuvent éprouver des sensations nouvelles ou aggravées d'agitation, d'hostilité, d'anxiété, d'impulsivité, avoir des pensées suicidaires ou vouloir s'auto-infliger des blessures ou en infliger aux autres; ils peuvent également ressentir une accentuation de ces sentiments. Les pensées et les actes suicidaires peuvent survenir à tout âge, mais ils sont plus fréquents chez les personnes âgées de 18 à 24 ans. Si vous éprouvez ces sentiments ou si c'est le cas d'une personne dont vous avez soin, **consultez immédiatement votre médecin**. Dans cette situation, il est nécessaire que la personne soit observée de près par un médecin. **N'arrêtez pas votre traitement sans en avoir préalablement discuté avec votre médecin.**

Vous pourriez être plus susceptible d'avoir de telles pensées si vous avez déjà pensé à vous blesser volontairement par le passé.

Vous pouvez penser que cela pourrait vous aider de dire à un proche ami ou à un membre de votre famille que vous êtes déprimé ou que vous souffrez d'un trouble anxieux et lui demander de lire ce dépliant. Vous pourriez demander à cette personne de vous dire si elle pense que votre dépression ou votre anxiété s'aggrave, ou si elle est préoccupée par des changements dans votre comportement.

##### **Effets sur la grossesse et le nouveau-né**

**Si vous prenez déjà les comprimés d'Accel-Citalopram et que vous venez d'apprendre que vous êtes enceinte, vous devez consulter votre médecin immédiatement. Vous devez également consulter votre médecin si vous avez l'intention de devenir enceinte.**



### **Complications possibles à la naissance (liées à la prise de n'importe quel antidépresseur récent, dont citalopram) :**

Des cas signalés après la commercialisation indiquent que certains nouveau-nés dont la mère avait pris un ISRS (Inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine), comme le citalopram ou d'autres antidépresseurs plus récents, au cours de sa grossesse ont présenté des complications à la naissance nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde. Les symptômes signalés étaient les suivants : difficulté à s'alimenter et/ou à respirer, convulsions, excès ou manque de tension musculaire, agitation et pleurs constants. Dans la plupart des cas, l'antidépresseur récent avait été pris pendant le troisième trimestre de la grossesse. Ces symptômes sont compatibles avec une réaction indésirable directe de l'antidépresseur sur le bébé ou possiblement avec un syndrome de sevrage provoqué par l'arrêt brutal du médicament. Ces symptômes disparaissent avec le temps. Toutefois, si vous constatez ces symptômes chez votre bébé, communiquez dès que possible avec votre médecin.

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

Les informations préliminaires suggèrent que l'utilisation des ISRS pendant la deuxième moitié de la grossesse peut être associée à une fréquence accrue d'une affection pulmonaire grave appelée Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN). Celle-ci provoque des difficultés respiratoires chez les nouveau-nés peu après leur naissance. D'après l'essai, les bébés atteints de cette affection à la naissance ont une probabilité 6 fois plus grande que les bébés en bonne santé d'avoir été exposés à des ISRS. On sait que ce type d'hypertension touche 1 à 2 nouveau-nés sur 1 000 dans la population générale. Si vous êtes enceinte et que vous prenez un ISRS ou un autre antidépresseur récent, vous devez discuter des risques et des bénéfices des diverses options de traitement avec votre médecin. Il importe au plus haut point que vous NE cessiez PAS de prendre ces médicaments sans avoir préalablement consulté votre médecin.

**Risque de fracture osseuse :** La prise des comprimés d'Accel-Citalopram peut augmenter vos risques de fracture si vous êtes une personne âgée, si vous êtes atteint d'ostéoporose ou si vous possédez d'autres facteurs de risque importants de fracture. Vous devez vous assurer tout particulièrement d'éviter les chutes, en particulier si vous éprouvez des étourdissements ou si votre tension artérielle est basse.

**Glaucome à angle fermé :** Le citalopram peut provoquer une dilatation de la pupille susceptible de déclencher une attaque de glaucome aiguë chez les personnes dont les angles oculaires sont étroits. Un examen des yeux avant la prise des comprimés d'Accel-Citalopram peut aider à déterminer si vous êtes prédisposé à être atteint de glaucome à angle fermé. Consultez immédiatement un médecin si vous ressentez :

- une douleur oculaire
- des changements visuels
- une enflure ou de la rougeur oculaire ou périoculaire.

### **Avant d'utiliser les comprimés d'Accel-Citalopram indiquez à votre médecin ou votre pharmacien :**

- Tous vos problèmes médicaux, notamment les problèmes cardiaques, vos antécédents de convulsions, de maladie maniaco-dépressive, de maladie hépatique ou rénale ou de

diabète.

- Si vous êtes atteint d'un trouble de la coagulation ou si on vous a dit que votre numération plaquettaire est faible.
- Si vous présentez une prolongation de l'intervalle QT/QTc à l'ECG ou si vous avez des antécédents familiaux d'une telle prolongation.
- Si vous avez des antécédents personnels d'évanouissements.
- Si vous avez des antécédents familiaux de mort cardiaque subite survenue avant l'âge de 50 ans.
- Si vous êtes atteint de troubles électrolytiques (par ex. faible taux de potassium, de magnésium ou de calcium sanguin) ou d'affections susceptibles de mener à des troubles électrolytiques (par ex. vomissements, diarrhée, déshydratation).
- Si vous êtes atteint de glaucome ou si votre pression intraoculaire est élevée.
- Si vous êtes atteint d'un trouble de l'alimentation ou si vous suivez un régime alimentaire strict.
- Si vous avez récemment subi une fracture, si on vous a dit que vous êtes atteint d'ostéoporose ou que vous possédez d'autres facteurs de risque pour l'ostéoporose.
- Si vous êtes enceinte ou si vous envisagez de devenir enceinte ou si vous allaitez votre enfant.
- Tous les médicaments (sous ordonnance ou non) que vous prenez ou que vous avez pris au cours des 14 derniers jours, tout particulièrement les inhibiteurs de la monoamine oxydase, le pimozide et tous les autres antidépresseurs, les triptans utilisés pour le traitement des migraines, le lithium, le tramadol ou les médicaments contenant du tryptophane.
- Vos habitudes de consommation d'alcool et/ou de drogues illicites.
- Les produits naturels ou médicinaux à base d'herbes que vous prenez (par ex. le millepertuis.)
- Si vous conduisez un véhicule ou si vous effectuez des tâches dangereuses au travail.

## **INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

### **Interactions médicamenteuses graves**

**Ne prenez pas les comprimés d'Accel-Citalopram si vous prenez ou si vous avez pris récemment l'un des produits suivants :**

- Inhibiteur de la monoamine-oxydase (par ex. phénelzine, tranilcypromine, moclobémide ou sélégiline)
- Pimozide
- Linézolide (un antibiotique)
- Bleu de méthylène (intraveineux)

La liste suivante présente certains des médicaments, mais pas tous, qui sont susceptibles d'augmenter le risque de effets indésirables pendant la prise des comprimés d'Accel-Citalopram. Vous devez vérifier auprès de votre médecin ou de votre pharmacien avant de prendre un autre médicament (sous ordonnance ou non, remède naturel ou à base de plantes) avec les comprimés d'Accel-Citalopram.

Autres médicaments susceptibles d'interagir avec les comprimés d'Accel-Citalopram Tablets :

- Médicaments traitant les troubles du rythme cardiaque (antiarythmiques)
- Antipsychotiques
- Analgésiques opioïdes
- Médicaments servant à traiter les infections
- Médicaments contre les nausées et les vomissements
- Médicaments anticancéreux
- Médicaments traitant l'asthme
- Diurétiques (médicaments pour éliminer l'eau)
- Carbamazépine
- Autres ISRS par ex. Cipralex® (escitalopram) et les autres antidépresseurs (par ex. imipramine, désipramine)
- Lithium
- Tryptophane
- Cimétidine
- Triptans (par ex. sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan)
- Fluconazole, Kétoconazole, Itraconazole
- Érythromycine
- Warfarine
- Oméprazole
- Produits médicinaux à base d'herbes comme le millepertuis
- Certains médicaments pouvant modifier la coagulation du sang et augmenter les saignements comme les anticoagulants oraux (par ex. warfarine, dabigatran), l'acide acétylsalicylique (par ex. Aspirine) et d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène)
- Certains médicaments servant à atténuer la douleur comme le fentanyl (utilisé en anesthésie ou pour traiter la douleur chronique), le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone, la pentazocine.
- Certains médicaments contre la toux, comme le dextrométhorphan.

Évitez de consommer de l'alcool pendant que vous prenez des comprimés d'Accel-Citalopram.

Les médicaments de la classe à laquelle appartiennent les comprimés d'Accel-Citalopram augmentent le risque de saignements, comme les saignements de nez, les ecchymoses, voire des hémorragies mortelles. Cette complication est plus susceptible de se produire si vous avez déjà souffert d'un trouble de la coagulation ou si vous prenez d'autres médicaments qui agissent sur les plaquettes.

La prise d'un ISRS chez un patient diabétique peut modifier la glycémie (hypoglycémie et hyperglycémie).

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

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

- Il est primordial que vous preniez les comprimés d'Accel-Citalopram en suivant précisément les instructions de votre médecin.
- Votre médecin vous prescrira habituellement 20 mg par jour, que vous prendrez une fois par jour, de préférence au même

moment de la journée chaque jour. Si vous êtes une personne âgée, il se peut que votre médecin vous prescrive une dose plus faible. Votre dose pourra être augmentée. Ne changez jamais la dose des comprimés d'Accel-Citalopram que vous prenez ou qu'une personne dont vous avez soin prend, à moins que votre médecin vous indique de le faire. Vous devez suivre à la lettre les instructions concernant la posologie. Ne dépassez jamais la dose prescrite.

- Avalez les comprimés entiers avec de l'eau. Ne les mâchez pas. Les comprimés d'Accel-Citalopram peuvent être pris avec ou sans nourriture.
- Vous devez continuer à prendre les comprimés d'Accel-Citalopram même si vous ne vous sentez pas mieux, car quelques semaines peuvent s'avérer nécessaires avant que le médicament agisse. L'amélioration peut être graduelle.
- Continuez à prendre les comprimés d'Accel-Citalopram aussi longtemps que votre médecin vous recommande de le faire. Ne cessez pas de prendre vos comprimés subitement même si vous commencez à vous sentir mieux, à moins que votre médecin vous ait indiqué de le faire. Votre médecin peut vous prescrire de prendre les comprimés d'Accel-Citalopram pendant plusieurs mois. Continuez à suivre les directives de votre médecin.

### Surdose :

Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés d'Accel-Citalopram, communiquez immédiatement avec votre médecin ou avec le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez pas de malaise. Si vous vous rendez au cabinet du médecin ou à l'hôpital, apportez votre contenant de comprimés de citalopram.

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

### Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez la dose suivante au moment habituel. Ne prenez pas une double dose pour compenser une dose oubliée.

## PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

- Les comprimés d'Accel-Citalopram peuvent provoquer des effets secondaires. Ceux-ci sont notamment : fatigue, sécheresse de la bouche, sudation excessive, tremblements, nausées, diarrhée, somnolence, troubles de l'éjaculation et des infections des voies respiratoires supérieures.
- Communiquez avec votre médecin avant d'arrêter de prendre le citalopram ou d'en réduire la dose. Des symptômes comme des étourdissements, l'apparition de rêves anormaux et de sensations de décharges électriques, de l'agitation, de l'anxiété, de l'indifférence émotionnelle, des troubles de concentration, des maux de tête, des migraines, des tremblements, des nausées, des vomissements, une sudation

excessive et d'autres symptômes peuvent se produire après l'arrêt ou la réduction de dose de citalopram. De tels symptômes peuvent également se produire si une dose est oubliée. Ces symptômes disparaissent habituellement sans qu'il soit nécessaire d'instaurer un traitement. Indiquez immédiatement à votre médecin si vous avez ressenti un de ces symptômes ou tout autre symptôme. Il se peut que votre médecin ajuste la dose de citalopram pour réduire les symptômes.

- Les effets secondaires sont souvent légers et peuvent disparaître après quelques jours. S'ils sont inconfortables ou s'ils persistent ou si vous remarquez tout autre effet secondaire inusité pendant que vous prenez les comprimés d'Accel-Citalopram, veuillez consulter votre médecin.
- La prise des comprimés d'Accel-Citalopram ne modifie habituellement pas votre capacité à effectuer vos tâches quotidiennes habituelles. Toutefois, vous ne devez pas conduire de véhicule et vous ne devez pas manœuvrer de machinerie avant d'être raisonnablement sûr que la prise des comprimés d'Accel-Citalopram ne vous empêche pas de le faire.
- Les cas signalés après la commercialisation de ces produits indiquent que certains nouveau-nés dont la mère a pris un ISRS (Inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine), comme le citalopram ou d'autres antidépresseurs plus récents, pendant leur grossesse ont présenté des complications à la naissance nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde. Les symptômes signalés étaient les suivants : difficulté à s'alimenter et/ou à respirer, convulsions, excès ou manque de tension musculaire, agitation et pleurs constants. Dans la plupart des cas, l'antidépresseur récent avait été pris au cours du troisième trimestre de la grossesse. Ces symptômes sont compatibles avec un effet indésirable direct de l'antidépresseur sur le bébé ou un syndrome de sevrage provoqué par l'arrêt soudain du médicament. D'ordinaire, ces symptômes disparaissent avec le temps. Toutefois, si vous constatez l'un de ces symptômes chez votre bébé, communiquez dès que possible avec votre médecin.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez un ISRS ou un autre antidépresseur récent, vous devez discuter des risques et des bénéfices des diverses options de traitement avec votre médecin. Il est très important que vous NE cessiez PAS de prendre ces médicaments sans avoir préalablement consulté votre médecin.

Si vous éprouvez des symptômes attribuables à un trouble possible du rythme cardiaque comme des étourdissements, des palpitations, un évanouissement ou des convulsions, vous devez immédiatement consulter un médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquents	<b>Faible taux de plaquettes :</b> Formation d'ecchymoses ou saignements inhabituels sur la peau ou d'autres régions du corps		√	
	<b>Manie :</b> Hyperactivité du comportement et des pensées		√	
Rare	<b>Saignements gastrointestinaux :</b> Vomissements de sang ou présence de sang dans les selles		√	
	<b>Glaucome :</b> Douleur oculaire, changement visuel, enflure ou rougeur oculaire ou périoculaire		√	
	<b>Faible taux de sodium dans le sang :</b> Fatigue, faiblesse, confusion accompagnée de douleurs, de raideurs ou manque de coordination musculaires		√	
	<b>Syndrome sérotoninergique :</b> Combinaison de symptômes pouvant inclure : agitation, confusion, tremblements, mouvements musculaires brusques, fièvre élevée			√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE  
ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très rare	<b>Trouble hépatique</b> : Parmi les symptômes : nausées, vomissements, perte d'appétit s'accompagnant de démangeaisons, jaunissement de la peau et de la conjonctive, coloration foncée de l'urine		√
	<b>Convulsions</b> : Perte de connaissance accompagnée de tremblements incontrôlables		
Voir Mises en garde et précautions	<b>Akathisie</b> : Agitation avec incapacité à rester assis ou en place		√
Voir Mises en garde et précautions	<b>Apparition ou aggravation de problèmes affectifs ou comportementaux</b>		√
Fréquence indéterminée	Anomalies de la fréquence ou du rythme cardiaque, palpitations, évanouissement		√
	<b>Réactions cutanées graves : p. ex., syndrome de Stevens- Johnson</b> : éruption cutanée rougeur cutanée, cloques sur les lèvres, les paupières ou la bouche, desquamation, accompagnée de fièvre, de frissons, de maux de tête, de courbatures		

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

**COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT**

Comme pour tous les médicaments, gardez les comprimés d'Accel-Citalopram hors de la portée et de la vue des enfants. Conservez vos comprimés à la température ambiante (15 à 30 °C), dans un endroit sec.

Gardez le contenant hermétiquement fermé.

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

Si votre médecin vous indique d'arrêter de prendre votre médicament, vous devez rapporter les comprimés restants au pharmacien, à moins que votre médecin vous dise de les garder 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 être identiques aux vôtres.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES  
SOUÇONNÉS**

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

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

Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :

- par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
- par la poste au : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

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

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

## **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Ce document, en plus de la monographie de produit complète, préparée pour les professionnels de la santé, est disponible en communiquant avec le distributeur :

Accel Pharma Inc.  
Pointe-Claire, Quebec  
[www.accelpharma.com](http://www.accelpharma.com)

Dernière révision: 15 mai 2017