

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## **Pr**ACT CITALOPRAM

Comprimés de citalopram

20 mg, 30 mg, 40 mg de citalopram sous forme de bromhydrate de citalopram

USP

**Antidépresseur**

Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.  
7025 Langer Drive, Suite 301  
Mississauga, Ontario  
L5N 0E8

Date de révision:  
16 juillet 2019

Numéro de contrôle de la présentation: 229542

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	22
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	29
SURDOSAGE.....	31
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	33
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	35
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	35
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>36</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	36
ESSAIS CLINIQUES .....	37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	39
TOXICOLOGIE .....	43
RÉFÉRENCES .....	48
<b>PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>52</b>

# Pr ACT CITALOPRAM

Comprimés de citalopram USP

20 mg, 30 mg et 40 mg de citalopram sous forme de bromhydrate de citalopram

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

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux
Orale	Comprimé / 20 mg, 30 mg, 40 mg de citalopram	Amidon de maïs, crospovidone, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et povidone. La pellicule des comprimés renferme de l'hypromellose, du lactose monohydraté, du polyéthylène glycol et du dioxyde de titane.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

#### Adultes

ACT CITALOPRAM (bromhydrate de citalopram) est indiqué pour:

- le soulagement des symptômes de la dépression.

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

#### Gériatrie (≥ 65 ans):

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

#### Pédiatrie (< 18 ans):

ACT CITALOPRAM n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Risque de changements comportementaux et**

émotifs, voire d'automutilation).

## CONTRE-INDICATIONS

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

### INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE

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

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

### PIMOZIDE

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

### ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT

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

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

### **RISQUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, VOIRE D'AUTOMUTILATION**

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

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

#### **Adultes, enfants et adolescents : Données supplémentaires**

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

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

### **Symptômes de retrait**

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

## **ABANDON DU TRAITEMENT PAR ACT CITALOPRAM**

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

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

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

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

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

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

### **Traitement par le citalopram durant la grossesse : Effets sur les nouveau-nés**

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

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

**EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes et Femmes qui allaitent, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**

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

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

### **Risque de fractures osseuses:**

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

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

## **CARCINOGENÈSE ET MUTAGENÈSE**

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

## **UTILISATION CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT DE TROUBLES CARDIAQUES**

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

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

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

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

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

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

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

## **ENDOCRINIEN/MÉTABOLISME**

### **PATIENTS DIABÉTIQUES**

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

ACT CITALOPRAM doit être utilisé avec prudence chez les diabétiques qui prennent de l'insuline ou d'autres antidiabétiques.

## **HÉMATOLOGIQUE**

### **SAIGNEMENTS ANORMAUX**

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

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

## **HÉPATIQUE/BILIAIRE/PANCRÉATIQUE**

### **INSUFFISANCE HÉPATIQUE**

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

## **NEUROLOGIQUE**

### **CRISES CONVULSIVES**

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

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

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

## **OPHTALMOLOGIQUE**

### **GLAUCOME À ANGLE FERMÉ**

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

## **PSYCHIATRIQUE**

### **SUICIDE**

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

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

rigueur lorsqu'on traite un trouble dépressif majeur.

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

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

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

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

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

### **ÉLECTROCONVULSIVOTHÉRAPIE (ECT)**

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

### **RÉNAL**

#### **HYPONATRÉMIE**

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

#### **INSUFFISANCE RÉNALE**

Aucun ajustement posologique ne s'impose en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée.

Étant donné que l'on ne dispose d'aucune donnée quant aux effets de citalopram sur les paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), ACT CITALOPRAM doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

## **POPULATIONS PARTICULIÈRES**

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

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

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

**Risque d'HTAPPN et exposition aux ISRS (dont citalopram) :** Des études épidémiologiques sur l'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN) ont révélé que l'emploi des ISRS (dont le citalopram) pendant la grossesse, surtout vers la fin de cette dernière, était associé à un risque accru d'HTAPPN. L'HTAPPN, dont la fréquence se situe à 1-2 naissance(s) vivante(s) sur 1000 dans la population générale, est associée à une morbidité néonatale appréciable. Une étude cas/témoin rétrospective menée chez 377 femmes dont le nouveau-né souffrait d'HTAPPN et 836 femmes dont le nouveau-né était en santé a permis d'établir que le risque d'apparition de l'HTAPPN était environ 6 fois plus grand chez les nouveau-nés exposés aux ISRS après la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse que chez ceux qui

n'avaient pas été exposés à un antidépresseur pendant la grossesse (risque relatif approché [OR, pour *odds ratio*] : 6,1; IC à 95 % : 2,2-16,8). Par ailleurs, une étude réalisée à partir des données du *Swedish Medical Birth Register* sur 831 324 bébés nés entre 1997 et 2005 a révélé un risque d'HTAPPN environ 2 fois plus élevé chez les femmes qui disaient avoir pris des ISRS pendant le premier trimestre de leur grossesse (ratio des risques : 2,4; IC à 95 % : 1,2-4,3) et environ 4 fois plus élevé chez les femmes qui disaient avoir pris des ISRS non seulement pendant le premier trimestre, mais aussi vers la fin de leur grossesse (risque relatif : 3,6; IC à 95 % : 1,2-8,3).

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

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

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

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

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

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

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

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

### **Effets indésirables menant à l'interruption du traitement**

Lors d'études cliniques de phase III à court terme (4 à 6 semaines) et comparatives avec placebo, 15,9 % des sujets (163 sur 1027) traités par citalopram ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Le taux d'abandon dans le groupe placebo était de 7,7 % (33 sur 426). Les effets indésirables associés à l'interruption du traitement par citalopram chez 1 % ou plus des patients, et dont la fréquence était au moins le double de celle du groupe placebo, étaient les suivants : nausées (4,1 % vs 0,0 %), insomnie (2,4 % vs 1,2 %), somnolence (2,4 % vs 1,2 %), étourdissements (2,3 % vs 0,7 %), vomissements (1,3 % vs 0,0 %), agitation (1,2 % vs 0,0 %), asthénie (1,1 % vs 0,5 %) et sécheresse de la bouche (1,1 % vs 0,2 %).

### **Incidence des effets indésirables lors d'études comparatives avec placebo**

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

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

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

Appareil ou système / Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Citalopram (N = 1027)	Placebo (N = 426)
Corps entier		
Fatigue	5,2	3,1
Fièvre <sup>1</sup>	2,4	0,2
Système nerveux autonome		
Sécheresse de la bouche <sup>1</sup>	19,4	12,2
Diaphorèse	10,5	8,0
Systèmes nerveux central et périphérique		
Tremblements	8,4	6,3
Appareil digestif		
Nausées <sup>1</sup>	20,6	13,4
Diarrhée	8,1	5,4
Dyspepsie	4,3	3,5
Vomissements	3,9	2,6
Douleurs abdominale	3,1	2,1
Troubles psychiatriques		
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
Appareil reproducteur - femme <sup>2</sup>		
Dysménorrhée (< 50 ans)	2,7	1,6
Appareil reproducteur – homme <sup>3</sup>		
Troubles de l'éjaculation <sup>1</sup>	6,2	1,1
Impuissance <sup>3</sup>	3,2	0,6
Appareil respiratoire		
Infection des voies resp. supérieures	5,1	4,7
Rhinite	4,9	3,3
Pharyngite	3,4	2,8
Sinusite <sup>1</sup>	2,4	0,2
Appareil urinaire		
Trouble mictionnels	2,3	2,1

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

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

<sup>2</sup> Dénominateur utilisé : femmes seulement (n=623 pour citalopram; n=245 pour le placebo)

<sup>3</sup> Dénominateur utilisé : hommes seulement (n=404 pour citalopram; n=181 pour le placebo)

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

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

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

### **Effets indésirables proportionnels à la dose**

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

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

Bien que les dysfonctions sexuelles soient souvent inhérentes à la dépression et à d'autres troubles psychiatriques, de plus en plus de données indiquent que le traitement par les ISRS pourrait entraîner des effets indésirables d'ordre sexuel. La question est toutefois difficile à étudier parce que les patients ne déclarent pas spontanément les symptômes de cette nature; on croit donc que les dysfonctions sexuelles associées aux ISRS sont sous-estimées.

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

### **Fluctuations pondérales**

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

### **ECG**

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

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

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

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

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

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

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

- *fréquents* : effets indésirables qui sont survenus à une ou à plusieurs reprises chez au moins 1 patient sur 100;

- *occasionnels* : effets indésirables qui sont survenus chez moins de 1 patient sur 100, mais chez au moins 1 patient sur 1000;
- *rares* : effets indésirables qui sont survenus chez moins de 1 patient sur 1 000.

### **Corps entier – Troubles généraux :**

*Fréquents* : symptômes pseudo-grippaux, trauma non pathologique, douleur.

*Occasionnels* : intolérance à l'alcool, réaction allergique, allergies, douleur thoracique, oedème, bouffées de chaleur, douleur aux jambes, malaises, frissons, syncope.

*Rares* : oedème périphérique, mort subite, lésion traumatique.

### **Troubles cardiovasculaires :**

*Fréquents* : hypotension orthostatique, tachycardie.

*Occasionnels* : angine de poitrine, arythmies, bradycardie, insuffisance cardiaque, troubles vasculaires cérébraux, oedème déclive, extrasystoles, bouffées vasomotrices, hypertension, hypotension, infarctus du myocarde, ischémie du myocarde, ischémie périphérique.

*Rares* : aggravation de l'hypertension, bloc de branche, arrêt cardiaque, trouble coronarien, anomalie de l'ECG, trouble cardiaque, phlébite, extrasystoles supraventriculaires.

### **Troubles des systèmes nerveux central et périphérique :**

*Fréquents* : migraine, paresthésies.

*Occasionnels* : démarche anormale, ataxie, convulsions, dysphonie, dystonie, trouble extrapyramidal, hyperkinésie, hypertonie, hypoesthésies, hypokinésie, contractions musculaires involontaires, crampes dans les jambes, névralgie, trouble de l'élocution, vertiges.

*Rares* : anomalie de la coordination, grand mal, hyperesthésies, ptose, perturbation sensorielle, stupeur.

### **Troubles du collagène :**

*Rares* : polyarthrite rhumatoïde.

### **Troubles endocriniens :**

*Rares* : goitre, gynécomastie, hypothyroïdie.

### **Troubles digestifs :**

*Fréquents* : flatulence.

*Occasionnels* : colite, abcès dentaire, dysphagie, éructation, gastrite, gastro-entérite, trouble gastro-intestinal (non précisé), hémorroïdes, ptyalisme, bruxisme, mal de dents.

*Rares* : appendicite, œsophagite, ulcère gastrique, reflux gastro-œsophagien, gingivite, stomatite, trouble dentaire, stomatite ulcéreuse.

### **Troubles de l'hématopoïèse et du système lymphatique :**

*Occasionnels* : anémie, épistaxis, leucocytose, purpura.

*Rares* : trouble de la coagulation, hémorragie gingivale, granulocytopénie, hématome, leucopénie, lymphadénopathies, lymphocytose, embolie pulmonaire.

**Troubles hépatiques et biliaires :**

*Occasionnels* : cholécystite, cholélithiase, augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase, augmentation du taux de SGPT.

*Rares* : bilirubinémie, augmentation du taux de SGOT, ictère.

**Troubles métaboliques et nutritionnels :**

*Fréquents* : perte d'appétit, perte pondérale, gain pondéral.

*Occasionnels* : œdème des jambes, xérophtalmie.

*Rares* : déshydratation, œdème, hypoglycémie, hypokaliémie, augmentation du taux de phosphatases alcalines, obésité, soif.

**Troubles de l'appareil locomoteur :**

*Occasionnels* : arthralgie, arthrite, arthrose, dystonie, myasthénie, myalgies.

*Rares* : trouble osseux, bursite, ostéoporose, atteinte tendineuse.

**Cancer :**

*Rare* : cancer du sein chez la femme.

**Troubles psychiatriques :**

*Fréquents* : rêves anormaux, aggravation de la dépression, amnésie, apathie, confusion, dépression, difficultés de concentration, augmentation de l'appétit, trouble du sommeil, tentative de suicide.

*Occasionnels* : anomalie de la pensée, agressivité, idées délirantes, dépersonnalisation, abus de drogues, toxicomanie, labilité émotionnelle, euphorie, hallucinations, augmentation de la libido, accès maniaque, névrose, réaction paranoïde, rêves morbides, psychose, dépression psychotique.

*Rares* : réaction catatonique, hystérie, trouble de la personnalité.

**Troubles de l'appareil reproducteur chez la femme :**

*Fréquent* : trouble de l'orgasme.

*Occasionnels* : aménorrhée, douleur mammaire, lactation non puerpérale, ménorragie, trouble menstruel, syndrome prémenstruel, salpingite, grossesse non désirée, sécheresse vaginale, vaginite.

*Rares* : gonflement des seins, hémorragie vaginale.

**Troubles de l'appareil reproducteur chez l'homme :**

*Occasionnels* : trouble pénien, trouble prostatique, trouble testiculaire.

**Troubles immunitaires :**

*Occasionnels* : abcès, mycose, infection par herpès simplex, otite moyenne, infection virale.

*Rares* : infection bactérienne, candidose, sepsis.

**Troubles respiratoires :**

*Occasionnels* : bronchite, toux, dyspnée, pneumonie.

*Rares* : asthme, bronchospasme, exacerbation des expectorations, laryngite, pneumopathie, trouble respiratoire.

**Troubles de la peau et des phanères :**

*Fréquents* : prurit, éruption cutanée.

*Occasionnels* : acné, alopecie, dermatite, peau sèche, eczéma, photosensibilisation, psoriasis, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculopapuleuse, décoloration de la peau, urticaire.

*Rares* : cellulite, hyposudation, hypertrichose, mélanose, prurit anal.

**Troubles sensoriels, visuels, auditifs et vestibulaires :**

*Fréquent* : trouble de l'accommodation.

*Occasionnels* : conjonctivite, otalgie, douleur oculaire, mydriase, altération du goût, acouphènes.

*Rares* : anomalie oculaire, kératite, photophobie.

**Troubles urinaires :**

*Fréquent* : polyurie.

*Occasionnels* : urines anormales, cystite, hématurie, pollakiurie, incontinence urinaire, rétention urinaire, infection urinaire.

*Rares* : dysurie, œdème facial, oligurie, néphrolithiase, douleur rénale.

**Effets indésirables signalés après la commercialisation**

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

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

**TABLEAU 2**  
**EFFETS INDÉSIRABLES DÉCLARÉS SPONTANÉS**

<b>Appareil ou système</b>	<b>Effet indésirable</b>
Troubles sanguins et lymphatiques	Éosinophilie, anémie hémolytique, pancytopénie, thrombocytopénie
Troubles immunitaires	Réaction anaphylactique, hypersensibilité
Troubles endocriniens	Hyperprolactinémie, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyponatrémie, hypokaliémie
Troubles psychiatriques	Trouble de l'orgasme (femmes), bruxisme, confusion, délirium, hypomanie, crise de panique, instabilité psychomotrice, syndrome de retrait, rêves inhabituels
Troubles du système nerveux	Acathisie, choréo-athétose, dyskinésie, trouble extrapyramidal, trouble moteur, myoclonies, syndrome malin des neuroleptiques, neuropathie, nystagmus, syndrome sérotoninergique, syncope, étourdissements, perturbation de l'attention, perturbation du goût
Troubles oculaires	Troubles visuels
Troubles cardiaques	Torsade de pointes, arythmies ventriculaires, arrêt cardiaque, arrêt cardiorespiratoire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, syndrome du QT long, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, mort subite
Troubles vasculaires	Hypotension orthostatique, vasodilatation
Troubles digestifs	Hémorragies digestives (y compris rectales), pancréatite, constipation
Troubles hépatobiliaires	Hépatite, anomalies des résultats de l'exploration fonctionnelle du foie
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Angioœdème, ecchymose, nécrolyse épidermique, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	Rhabdomyolyse
Troubles rénaux et urinaires	Insuffisance rénale aiguë
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires	Femme : ménométrorragie. Homme : priapisme, galactorrhée
Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration	Fatigue, aggravation d'une maladie, pyrexie
Investigations	Diminution des concentrations de médicament, diminution du temps de prothrombine, augmentation des concentrations de médicament, augmentation du temps de prothrombine
Affections/états liés à la grossesse ou à l'accouchement ou périnataux	Avortement spontané/mort fœtale

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

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

### Aperçu

#### **Alcool**

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

#### **Cimétidine**

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

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

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

#### **Isoenzymes du cytochrome P450**

Au moyen de modèles *in vitro* de microsomes hépatiques humains, on a démontré que la biotransformation du citalopram en ses métabolites déméthylés dépend de trois voies parallèles (isoenzymes CYP2C19 et CYP3A4 et, dans une moindre mesure, CYP2D6). Des études ont également révélé que le citalopram entraîne une inhibition faible des isoenzymes CYP2D6 et 2C19 et une inhibition très faible, voire négligeable, de CYP3A4, 1A2, 2C9 et 2E1. Bien que le citalopram comporte un faible risque d'interactions médicamenteuses cliniquement importantes, la prudence est de mise lorsqu'il est administré en concomitance avec des médicaments qui sont principalement métabolisés par l'isoenzyme CYP2D6 et dont la marge thérapeutique est étroite.

Une étude *in vitro* de microsomes hépatiques humains a démontré que les médicaments kétoconazole et oméprazole réduisent le taux de formation du métabolite déméthylcitalopram à 45-60% et 75-85% par rapport au groupe contrôle, respectivement. Il n'y a aucune donnée des études de pharmacocinétique à doses multiples. Il faut envisager une réduction de la clairance du citalopram avec l'administration concomitante d'ACT CITALOPRAM et d'un puissant inhibiteur du CYP3A4 (comme le kétoconazole, l'itraconazole, le fluconazole ou l'érythromycine) ou du CYP2C19 (notamment l'oméprazole, l'ésoméprazole, le fluvoxamine, le lansoprazole, la ticlopidine).

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

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

Il est précisé dans diverses publications scientifiques que les principales composantes du jus de pamplemousse peuvent inhiber l'isoenzyme CYP3A4. Le citalopram est aussi métabolisé par d'autres isoenzymes qui ne sont pas affectées par le jus de pamplemousse, notamment la CYP2C19 et la CYP2D6.

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

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

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

Il est recommandé de surveiller l'ECG si citalopram est administré en concomitance avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (**voir CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; EFFETS INDÉSIRABLES/Effets indésirables observés dans le cadre du programme de pharmacovigilance; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES/ APERÇU/Isoenzymes du cytochrome P<sub>450</sub> et Cimétidine; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT/QTc :

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

et/ou à une torsade de pointes :

- anti-arythmiques de classe IA (p. ex., la procaïnamide, la disopyramide);
- anti-arythmiques de classe III (p. ex., l'amiodarone, le sotalol et l'ibutilide);
- anti-arythmiques de classe IC (p. ex. le propafénone);
- antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (p. ex., fluoxétine, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques comme l'amitriptyline, l'imipramine et le maprotiline);
- opioïdes (p. ex., méthadone);
- antibiotiques macrolides et les analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télichromycine, tacrolimus);
- antibiotiques quinolones (p. ex., moxifloxacine, levofloxacine, ciprofloxacine);
- médicaments antimalaria (p. ex., quinine, chloroquine);
- azoles antifongiques (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- dompéridone; antagonistes des récepteurs 5-hydroxytryptamine (5-HT) 3 (p. ex., ondansétron);
- inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., sunitinib, nilotinib, lapatinib);
- inhibiteurs de l'histone déacétylase (p. ex., vorinostat);
- agonistes des récepteurs adrénergiques bêta-2 (p. ex., salmétérol, formotérol).

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

- laxatifs et lavements;
- amphotéricine B;
- corticostéroïdes à forte dose.

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

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

### **Agents sérotoninergiques**

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

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

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

### **Citalopram (racémate)**

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

### **Autres médicaments**

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

## **INTERACTIONS MÉDICAMENT – MÉDICAMENT**

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

<b><u>Interactions médicament-médicament possibles</u></b>	<b><u>Effet</u></b>	<b><u>Commentaire clinique</u></b>
<b>Carbamazépine</b>	La carbamazépine, dont la dose a été portée progressivement à 400 mg/jour, a été administrée seule pendant 21 jours, puis en concomitance avec le citalopram (40 mg/jour) pendant 14 autres jours. Le citalopram n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de carbamazépine, substrat de l'isoenzyme CYP3A4, ni de son métabolite, l'époxyde de carbamazépine.	Comme la carbamazépine est un inducteur des enzymes microsomiales, le risque d'augmentation de la clairance du citalopram sous l'effet de l'administration de la carbamazépine doit être envisagé si les deux médicaments sont administrés en concomitance.
<b>Cimétidine</b>	Citalopram a été administré à raison de 40 mg/jour pendant 29 jours. Au cours des 8 derniers jours de traitement, la cimétidine (400 mg, 2 fois/jour) a été ajoutée. En présence de cimétidine, un puissant inhibiteur des enzymes du cytochrome P <sub>450</sub> hépatique (inhibiteurs des CYP2D6, 3A4 et 1A2), la C <sub>max</sub> et l'ASC de citalopram ont augmenté respectivement de 39 % et 41 %.	La prudence s'impose lorsque de fortes doses de citalopram et de cimétidine sont administrées simultanément. <b>La dose maximale recommandée d'ACT CITALOPRAM est de 20 mg/jour chez le patient qui prend de la cimétidine en concomitance.</b>
<b>Escitalopram</b>	L'escitalopram est l'isomère actif du citalopram (racémate).	On ne doit pas prendre ces deux médicaments en concomitance.
<b>Digoxine</b>	L'administration de citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours) a permis d'établir l'absence d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la digoxine (dose unique de 1 mg), mais les concentrations sériques de citalopram étaient légèrement plus faibles en présence de digoxine.	
<b>Imipramine/ Désipramine</b>	L'administration concomitante de citalopram (40 mg/jour pendant 10 jours) et d'imipramine (dose unique de 100 mg), un antidépresseur tricyclique, n'a pas influé sur le profil pharmacocinétique de l'un ou l'autre des médicaments. La concentration de désipramine, le métabolite de l'imipramine, a toutefois augmenté de près de 50 % en présence de citalopram et sa demi-vie a aussi été prolongée. Les résultats indiquent que citalopram ne nuit pas à la déméthylation de l'imipramine en désipramine, mais elle influe sur la métabolisation de désipramine en son métabolite 2-hydroxy. L'imipramine et la désipramine sont des substrats de l'isoenzyme CYP2D6.	On ignore la portée clinique de cette observation. L'administration concomitante d'ACT CITALOPRAM et d'imipramine / désipramine commande la prudence.
<b>Kétoconazole</b>	L'administration concomitante de citalopram (dose unique de 40 mg) et de kétoconazole (dose unique de 200 mg), puissant inhibiteur de la CYP3A4, a abaissé de 21 % la C <sub>max</sub> du kétoconazole, mais n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de citalopram.	

<b><u>Interactions médicament-médicament possibles</u></b>	<b><u>Effet</u></b>	<b><u>Commentaire clinique</u></b>
<b>Lévomépromazine</b>	L'administration concomitante du citalopram (40 mg/jour pendant 10 jours) et de la lévomépromazine (dose unique de 50 mg), inhibiteur de l'isoenzyme CYP2D6, n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.	
<b>Lithium</b>	L'administration concomitante du citalopram (40 mg/jour pendant 10 jours) et du lithium (30 mmol/jour pendant 5 jours) n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.	Cependant, comme le lithium peut augmenter la neurotransmission sérotoninergique, l'administration concomitante de ces deux médicaments commande la prudence.
<b>Métoprolol</b>	L'administration concomitante de citalopram (40 mg/jour pendant 22 jours) et de métoprolol, un bêtabloquant (dose unique de 150 mg) a doublé les concentrations plasmatiques de métoprolol. Cependant, l'effet du métoprolol, substrat de la CYP2D6, sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque n'a pas été modifié	
<b>Oméprazole</b>	Inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19	L'administration concomitante d'oméprazole (30 mg 1 fois/jour pendant 6 jours), inhibiteur de la CYP2C19, et d'escitalopram (dose unique de 20 mg le 5 <sup>e</sup> jour) a augmenté l'ASC et la C <sub>max</sub> de l'escitalopram d'environ 50% et 10 %, respectivement.  Chez le patient qui prend un inhibiteur de la CYP2C19 en concomitance, la dose maximale recommandée d'ACT CITALOPRAM est de 20 mg/jour à cause du risque d'allongement de l'intervalle QT.

<u>Interactions médicament-médicament possibles</u>	<u>Effet</u>	<u>Commentaire clinique</u>
<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 dose de 40 mg de citalopram administrée une fois/ jour pendant 11 jours a été associée à une augmentation moyenne d'environ 12 msec des valeurs de l'intervalle QTc au T <sub>max</sub> , par comparaison à l'administration concomitante du pimozide et d'un placebo. On ignore le mécanisme qui sous-tend cette interaction pharmacodynamique apparente, qui ne s'accompagnait pas d'une interaction pharmacocinétique significative sur le plan clinique	L'administration concomitante de citalopram et de pimozide est contre-indiquée (voir <b>CONTRE-INDICATIONS</b> ).
<b>Ritonavir</b>	Substrat de l'isoenzyme CYP3A4.	L'administration concomitante d'une dose unique de ritonavir (600 mg), substrat et puissant inhibiteur de la CYP3A4, et d'escitalopram (20 mg) n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.
<b>Théophylline</b>	L'administration concomitante de citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours) et de la théophylline, substrat de la CYP1A2 (dose unique de 300 mg), n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de la théophylline.	
<b>Triazolam</b>	L'administration concomitante de citalopram (progression posologique vers 40 mg/jour pendant 28 jours) et de triazolam, substrat de la CYP3A4 (dose unique de 0,25 mg), n'a pas modifié significativement les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament	
<b>Warfarine</b>	L'administration du citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours) a permis d'établir l'absence d'effet sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie (temps de prothrombine) d'une dose unique de 25 mg de warfarine, substrat des CYP3A4 et CYP2C9.	

## **INTERACTIONS MÉDICAMENT-ALIMENT**

Bien qu'il soit possible, en théorie, que des interactions pharmacocinétiques découlent de la prise de citalopram et de la consommation concomitante de jus de pamplemousse, la survenue d'une telle interaction est considérée comme improbable (voir **ISOENZYMES DU CYTOCHROME P<sub>450</sub>**).

## **INTERACTIONS MÉDICAMENT –HERBE MÉDICINALE**

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

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

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **CONSIDÉRATIONS**

#### **POSOLOGIQUES**

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

### **POSOLOGIE RECOMMANDÉE ET AJUSTEMENT POSOLOGIQUE**

#### **Adultes**

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

#### **Traitement pendant la grossesse**

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

Des cas rapportés dans le cadre du programme de pharmacovigilance indiquent que certains nouveau-nés exposés à un ISRS comme citalopram et à d'autres antidépresseurs de nouvelle

génération vers la fin du troisième trimestre de la grossesse ont eu des complications nécessitant une prolongation du séjour à l'hôpital, un soutien respiratoire et une alimentation par gavage (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**). Lorsqu'une femme enceinte prend ACT CITALOPRAM pendant le troisième trimestre de la grossesse, le médecin doit évaluer attentivement les risques et les bienfaits potentiels du traitement. Le médecin pourrait envisager de réduire la dose d'ACT CITALOPRAM progressivement au cours du troisième trimestre.

### **Gériatrie (≥ 65 ans):**

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

### **Insuffisance hépatique**

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

### **Insuffisance rénale**

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

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

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

### **Traitement d'entretien**

L'évaluation du citalopram dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo a révélé que l'effet antidépresseur se maintenait pendant des périodes atteignant 24 semaines, après 6 ou 8

semaines de traitement initial (total de 32 semaines) (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Lors de l'étude à doses variables, la vaste majorité des patients recevaient 20 ou 40 mg/jour, tant à 12 qu'à 24 semaines. Le traitement d'entretien doit faire appel à la plus faible dose efficace et le médecin doit réévaluer périodiquement la nécessité de poursuivre le traitement.

### **Passage à un IMAO ou d'un IMAO**

Il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'interruption d'un traitement par un IMAO et le début d'un traitement par ACT CITALOPRAM. De même, il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'interruption d'un traitement par ACT CITALOPRAM et le début d'un traitement par un IMAO (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Abandon du traitement par ACT CITALOPRAM**

Des symptômes sont associés à l'abandon du traitement par citalopram ou à une diminution de la dose. Il est recommandé d'être à l'affût de ces symptômes et d'autres symptômes à l'arrêt du traitement ou à la suite d'une diminution de la dose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes de retrait** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

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

### **Oubli d'une dose**

Si une dose est oubliée, le patient doit prendre la dose suivante au moment prévu.

## **SURDOSAGE**

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

*Lors des essais cliniques sur le citalopram (racémate), on a fait état de surdoses allant jusqu'à 2000 mg, mais aucun de ces cas n'a été mortel.* Tous les patients se sont rétablis. Des torsades de pointes ont été signalées dans le cadre du programme de pharmacovigilance chez des patients qui avaient ingéré des surdoses de citalopram (voir **CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre du programme de pharmacovigilance; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Lorsqu'elles étaient précisées, ces surdoses étaient de l'ordre de 800 à 1000 mg

On dispose de peu de données cliniques détaillées sur la prise de surdoses de citalopram, sans compter que dans de nombreux cas, il y a eu prise concomitante d'une surdose d'autres

médicaments ou d'alcool. Certes, on a signalé des surdosages mortels lors de la prise de citalopram seul, mais dans la majorité des cas, il y avait surdosage concomitant d'autres médicaments. Parmi les surdosages signalés après la commercialisation, certains ont entraîné la mort chez des patients recevant uniquement le citalopram alors que d'autres n'ont pas été mortels malgré l'administration de doses atteignant 5200 mg.

Bien que la plupart des patients se soient remis du surdosage sans séquelles, 3 cas mortels *liés à une surdose de citalopram (racémate) seul ont été signalés (doses : 2800 mg, 2880 mg et 3920 mg).*

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

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

#### **Prise en charge du surdosage**

Dégager les voies respiratoires afin d'assurer une ventilation et une oxygénation appropriées. Un lavage gastrique et l'utilisation de charbon activé doivent être envisagés. Le lavage gastrique doit être effectué le plus tôt 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 aucun antidote spécifique du citalopram.

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

Étant donné le fort volume de distribution du citalopram il est peu probable qu'une diurèse forcée, la dialyse, l'hémoperfusion et une transfusion totale soient bénéfiques.

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

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

ACT CITALOPRAM (bromhydrate de citalopram) est un inhibiteur hautement sélectif et puissant du recaptage de la sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5-HT) dont les effets sur le recaptage neuronal de la noradrénaline (NA) et de la dopamine (DA) sont minimes. L'effet antidépresseur serait attribuable à la capacité du médicament à potentialiser l'activité sérotoninergique dans le système nerveux central par l'inhibition du recaptage neuronal de la sérotonine. Chez le rat, un traitement prolongé (14 jours) par le citalopram n'a pas conduit à une tolérance à l'inhibition du recaptage de la sérotonine.

### Pharmacodynamie

Le citalopram ne montre aucune affinité, ou alors une affinité très faible, pour un grand nombre de récepteurs, notamment les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>2</sub>, les récepteurs dopaminergiques D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>, les récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  et  $\beta$ , les récepteurs histaminergiques H<sub>1</sub>, les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine ainsi que les récepteurs des benzodiazépines, de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et des opiacés.

### Pharmacocinétique

**Absorption:** Après l'administration d'une dose unique de citalopram (40 mg) par voie orale à des volontaires de sexe masculin en bonne santé, les concentrations sanguines maximales ont été atteintes dans un délai approximatif de 4 heures (variant de 1 à 6 heures). La biodisponibilité absolue du citalopram était d'environ 80% (variant de 52 à 93 %) par rapport à la dose administrée par voie intraveineuse. La prise de nourriture n'exerce aucune influence sur l'absorption.

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

Les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique et de doses multiples de citalopram sont linéaires et proportionnels à la dose dans l'éventail posologique de 10 à 60 mg/jour. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 1 à 2 semaines. Une dose quotidienne de 40 mg se traduit par une concentration plasmatique moyenne d'environ 83 ng/mL (n=114), les extrêmes étant de 30 et 200 ng/mL. Un traitement prolongé n'occasionne pas d'accumulation de citalopram. On n'a pas établi de relation nette entre les concentrations

plasmatiques de citalopram et la réponse au traitement ou les effets indésirables.

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

Des études in vitro indiquent que la biotransformation du citalopram en déméthylcitalopram dépend à la fois des isoenzymes CYP2C19 et CYP3A4 et, dans une moindre mesure, de l'isoenzyme CYP2D6. Une dose initiale de 10 mg est recommandée chez les métaboliseurs lents au niveau de la CYP2C19 (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Élimination :** La demi-vie d'élimination ( $t_{1/2\beta}$ ) du citalopram est d'environ 37 heures (extrêmes : 30 et 42 heures), ce qui autorise la recommandation d'une seule prise quotidienne. La clairance plasmatique systémique (Cl<sub>s</sub>) du citalopram est de 0,33 L/min. Le citalopram est principalement éliminé par le foie (85 %) et, dans une moindre mesure, par les reins. Environ 12 % (extrêmes : 6 et 21 %) de la dose quotidienne sont excrétés dans les urines sous forme de citalopram inchangé.

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

**Gériatrie:** Des patients âgés (4 hommes et 7 femmes âgés de 73 à 90 ans) ont reçu une dose de 20 mg/jour de citalopram pendant 3 à 4 semaines. Chez ces sujets âgés, on a observé des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre élevées (106 ng/mL), une demi-vie prolongée (1,5 à 3,75 jours) et une diminution de la clairance (0,08 à 0,3 L/min). L'élévation des concentrations plasmatiques de citalopram est survenue à un âge plus bas chez la femme que chez l'homme. Au sein de cette population de patients, on recommande des doses plus faibles et une dose maximale plus faible de citalopram (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Gériatrie**).

**Insuffisance hépatique:** Les paramètres pharmacocinétiques du citalopram ont été comparés chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique (3 femmes et 6 hommes, âgés de 41 à 60 ans) et chez 12 volontaires de sexe masculin en bonne santé (âgés de 21 à 43 ans). Chez les insuffisants hépatiques, on a observé une demi-vie du citalopram environ 2 fois plus longue (83 heures vs 37 heures), une augmentation de 61 % des concentrations de citalopram à l'état d'équilibre et une diminution de 37 % de la clairance du citalopram administré par voie orale. Ainsi, en présence d'insuffisance hépatique, on doit utiliser le citalopram avec prudence et prescrire une dose maximale plus faible (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique, Insuffisance hépatique** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement 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 volontaires de sexe masculin en bonne santé (âgés de 21 à 43 ans), la demi-vie étant de 49 heures vs 37 heures. Cependant, une insuffisance rénale légère ou modérée n'a pas eu d'influence marquée sur la cinétique du citalopram. À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune donnée sur le traitement prolongé par le citalopram en présence d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 mL/min).

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Les comprimés d'ACT CITALOPRAM doivent être conservés dans un endroit sec, à la température ambiante, entre 15 et 30 °C.

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

### **Composition**

Les comprimés d'ACT CITALOPRAM renferment du bromhydrate de citalopram correspondant à 20 mg, 30 mg ou 40 mg de citalopram et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, crospovidone, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et povidone. La pellicule des comprimés renferme de l'hypromellose, du lactose monohydraté, du polyéthylèneglycol et du dioxyde de titane.

### **Posologie**

**Comprimé de 20 mg:** Chaque comprimé pelliculé blanc et ovale, portant l'inscription « C | A » d'un côté et “” de l'autre, renferme 20 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate de citalopram).

**Comprimé de 30 mg:** Chaque comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, rond, biconvexe, portant l'inscription «  » d'un côté et “” de l'autre, renferme 30 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate de citalopram).

**Comprimé de 40 mg:** Chaque comprimé pelliculé blanc et ovale, portant l'inscription « C | 40 » d'un côté et “” de l'autre, renferme 40 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate de citalopram).

### **Conditionnement**

20 mg : flacons de PEHD de 100, 250 et 1000 comprimés et des plaquettes alvéolées de PVC, PE ou PVDC de 30 comprimés.

30 mg : flacons de PEHD de 100 comprimés et des plaquettes alvéolées de PVC, PE ou PVDC de 30 comprimés.

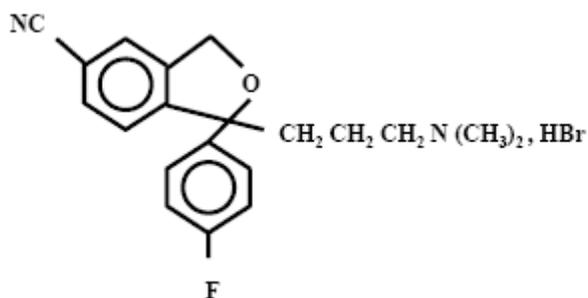
40 mg : flacons de PEHD de 100 et 1000 comprimés et des plaquettes alvéolées de PVC, PE ou PVDC de 30 comprimés

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :	bromhydrate de citalopram
Nom chimique:	bromhydrate de (RS)-1-[3-(Diméthylaminopropyl)-1-(p-fluorophényl)-5-phthalancarbonitrile
Formule et masse moléculaires:	$C_{20}H_{22}BrFN_2O$ ,
Masse moléculaires :	405,35g/mol
Formule développée:	



Propriétés physicochimiques :	
Description:	Matière cristalline blanche à blanc cassé, presque inodore.
Point de fusion:	185°C à 188°C
pH:	5.5-6.5 (0.5% w/v p/v dans l'eau)
pKa:	9.5 (microtitration)
Solubilité:	Eau (à peine soluble) Éthanol (soluble) Chloroforme (franchement soluble) Éther éthylique (très légèrement soluble)
Coefficient de partage :	Log P (tampon octanol/phosphate, pH de 7,4) - 1,5

## ESSAIS CLINIQUES

### Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité à dose unique et répartition aléatoire en croisée des comprimés de 40 mg d'ACT CITALOPRAM et de Celexa a été menée à jeun. Le tableau ci-dessous résume les données de biodisponibilité.

**Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité**  
**Étude à jeun (1 x 40 mg)**  
**(sans correction pour la puissance)**

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (%CV)		Rapport des moyennes géométriques (%)	90% Intervalle de confiance
	Test <sup>†</sup>	Référence *		
SSC <sub>0-72</sub> (ng•h/mL)	1647,62 1673,57 (21,11)	1640,18 1676,32 (25,13)	100,5	98,33-102,62
SSC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	1964,48 1994,56 (20,00)	1950,66 2003,31 (27,25)	100,7	97,06-104,49
SSC <sub>0-4</sub> (ng•h/mL)	2272,94 2335,24 (26,19)	2257,19 2327,95 (28,71)	100,7	97,77-103,71
Cmax (ng/mL)	55,12 56,37 (22,96)	55,20 56,55 (25,83)	99,85	n/a
Tmax** (h)	2,74 (43,29)	2,65 (56,68)	n/a	n/a
T <sub>1/2</sub> ** (h)	41,72 (23,98)	41,92 (17,26)	n/a	n/a

<sup>†</sup> Comprimés de citalopram à 40 mg (Actavis Pharma Company)

\* Le produit de référence Celexa, 40 mg, fabriqué par Lundbeck Canada Inc. a été acheté au Canada.

\*\* Les paramètres T et T sont indiqués comme les moyennes arithmétiques (CV %)

### Études d'innocuité et d'efficacité

L'efficacité de citalopram dans le traitement de la dépression a été établie dans 5 études comparatives avec placebo chez des patients souffrant de dépression majeure selon les critères du DSM-III ou du DSM-III-R. La réponse au traitement a été évaluée selon les résultats obtenus sur l'échelle de dépression de Hamilton (HAMD) et/ou l'échelle de dépression de Montgomery-Åsberg (MADRS), ainsi que l'échelle d'impression globale clinique CGI (*Clinical Global Impression*). Sur les échelles HAMD et MADRS, on évaluait le score total, certains éléments individuels et le pourcentage de répondeurs (la réponse se définissait comme une baisse du score total d'au moins 50 % par rapport aux valeurs de départ sur les échelles HAMD/MADRS).

Dans le cadre d'une étude à doses fixes d'une durée de 6 semaines dont l'objectif était de déterminer le lien entre la dose et la réponse, les patients ont reçu citalopram dosé à 10, 20, 40 ou 60 mg/jour ou un placebo (n=129 à 131 par groupe). Chez les patients recevant 40 et 60 mg/jour,

on a augmenté la dose graduellement sur une période de 4 et 8 jours respectivement. L'étude a révélé que les doses de 40 et 60 mg/jour étaient significativement plus efficaces que le placebo, mais la dose de 60 mg/jour ne s'est pas avérée plus efficace que la dose de 40 mg/jour. On n'a pas observé de différence statistiquement significative entre les doses plus faibles et le placebo, sauf dans les résultats obtenus sur l'échelle MADRS; sur cette échelle, le pourcentage de réponders était significativement plus élevé dans les groupes citalopram que dans le groupe placebo.

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

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

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

On a réalisé une étude à doses variables d'une durée de 6 semaines chez des sujets déprimés âgés (l'âge moyen des hommes et des femmes était respectivement de 75 et 77 ans) afin de déterminer l'effet antidépresseur et l'innocuité de citalopram au sein de ce sous-groupe. Le nombre de patients recevant citalopram était de 98 et le nombre de patients recevant un placebo, de 51. En vertu du protocole, les patients pouvaient être inclus dans l'étude malgré un score de départ sur l'échelle HAMD plus bas que le score généralement admis ( $\geq 18$  dans les études cliniques). Cependant, seul un faible pourcentage de patients avaient un score sur l'échelle HAMD inférieur à 18 au départ. La dose de citalopram est passée de 10 mg/jour au départ à un maximum de 30 mg/jour. Chez les patients recevant citalopram, comparativement aux patients recevant un placebo, on a enregistré une amélioration significativement plus marquée. La dose finale de citalopram se chiffrait à 10, 20 et 30 mg/jour chez 5 %, 51 % et 44 % des patients, respectivement.

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

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamique

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

#### Expériences *in vitro*

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

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

##### **Recaptage des amines $^3H$ par les synaptosomes cérébraux de rat ( $CI_{50}$ nM)**

	<b>5-HT</b>	<b>NA</b>	<b>DA</b>	<b>NA/5-HT</b>
citalopram	1,8	8800	41 000	4889
déméthylcitalopram	7,4	780	26 000	105
didméthylcitalopram	24	1500	12 000	63
oxyde-N-citalopram	56	3200	>100 000	57

Les données indiquent que le citalopram est un puissant ISRS qui n'agit pas sur le recaptage neuronal de la noradrénaline (NA) ou de la dopamine (DA). Les métabolites du citalopram sont également des inhibiteurs spécifiques du recaptage de la 5-HT, mais ils sont moins actifs que la molécule mère.

Le rapport entre les concentrations inhibant le captage *in vitro* de la NA et de la 5-HT est considéré comme un facteur déterminant de la sélectivité d'un ISRS. Selon ce critère, le

citalopram est un ISRS très sélectif.

**(b) Effets sur les récepteurs des neurotransmetteurs**

Le citalopram ne montre aucune affinité, ou alors une affinité très faible, pour un grand nombre de récepteurs, notamment les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>2</sub>, les récepteurs dopaminergiques D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>, les récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  et  $\beta$ , les récepteurs histaminergiques H<sub>1</sub>, les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine ainsi que les récepteurs des benzodiazépines et des opiacés.

La non-affinité pour ces récepteurs a été corroborée par une batterie de tests fonctionnels in vitro effectués sur des organes isolés, ainsi que par des tests fonctionnels in vivo.

Effets sur le comportement

Dans un « paradigme de désespoir comportemental », les souris qui ont appris à nager dans un bocal de verre finissent par s'immobiliser. Le citalopram a permis de faire échec à ce comportement, le changement étant proportionnel à la dose.

Les précurseurs de la 5-HT, le tryptophane et le 5-HTP, provoquent chez la souris et le rat le syndrome sérotoninergique, lequel se manifeste par des tremblements, une hyperactivité, une démarche anormale, une lordose et l'abduction des membres arrière. Le citalopram a accentué ces manifestations comportementales. Les métabolites du citalopram (déméthylcitalopram, didéméthylcitalopram et oxyde-N-citalopram) se sont révélés moins puissants que la molécule mère.

Le citalopram a accentué les tremblements caractéristiques de la tête qui ont été provoqués par l'usage concomitant d'un IMAO et du 5-HTP. Cependant, les tremblements de la tête provoqués par la quipazine, un mimétique direct de la 5-HT, n'ont pas été influencés par le citalopram, ce qui indique que le produit est dépourvu d'activité antisérotoninergique.

Bien que le citalopram n'ait pas d'activité antinociceptive en tant que telle, il potentialise les effets antinociceptifs de la morphine.

Dans un paradigme de renforcement par la nourriture dans lequel les aliments étaient administrés à heures variables, le citalopram n'a pas modifié la réponse chez les pigeons, mais il a accentué la diminution de la réponse provoquée par le 5-HTP.

Chez le rat, le citalopram n'a pas facilité l'autostimulation et n'a pas remplacé la d-amphétamine, le d-LSD ou la 8-OHDPAT dans un paradigme de différenciation des drogues. Il n'a pas non plus augmenté la consommation d'alcool dans le cadre d'un test de préférence alcool/eau. Lors de cette dernière expérience, le citalopram a en fait réduit la consommation d'alcool. Ces expériences indiquent que le citalopram n'entraînerait ni abus ni dépendance.

Le citalopram exerce un léger effet protecteur contre les convulsions causées par des électrochocs de puissance maximale, les convulsions causées par l'isoniazide et les convulsions

audiogènes. Cependant, lors d'études sur la toxicité, on a observé des convulsions à de très fortes concentrations plasmatiques de citalopram (voir **TOXICOLOGIE**).

#### Effets cardiovasculaires

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

Chez des chiens conscients, l'administration par voie orale d'une dose unique de 5 mg/kg de citalopram a causé des fluctuations prononcées de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. L'administration d'une dose de 10 mg/kg a causé une tachycardie et une augmentation de la pression artérielle. Le tracé électrocardiographique (ECG) est demeuré inchangé.

Chez le chat anesthésié, l'administration par voie orale d'une dose unique de 35 mg/kg a eu pour effet de diminuer les paramètres suivants : tension artérielle moyenne, tension télédiastolique du ventricule gauche, contractilité, performance cardiaque, volume systolique et débit cardiaque. Les résistances périphériques ont augmenté. Les anomalies du tracé ECG étaient une altération de la conduction, des changements de rythme et une inversion de l'onde T chez 2 des 6 chats.

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

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

#### Absorption

Chez la souris, le rat et le chien, le citalopram se caractérise par une absorption rapide, le  $t_{max}$  variant entre 0,5 et 4 heures. Contrairement à ce que l'on observe chez l'humain, on note une réduction de la biodisponibilité systémique en raison d'un important métabolisme de premier passage chez les animaux.

#### Distribution

Selon l'analyse des paramètres pharmacocinétiques obtenus après l'administration d'une dose unique par voie i.v., le modèle de distribution du citalopram serait bicompartimental. On a retrouvé des concentrations élevées de citalopram et de son métabolite déméthylé dans les poumons, le foie et les reins, et des concentrations moins élevées dans le coeur et le cerveau. Le médicament et ses métabolites déméthylés ont également traversé la barrière placentaire et ont été excrétés en petites quantités dans le lait maternel.

On estime que le taux de fixation du citalopram aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 70 à 80 %. Les protéines auxquelles il se fixe n'ont pas été identifiées.

Tant chez la souris que chez le chien, les concentrations tissulaires de la molécule mère et de ses métabolites déméthylés ont augmenté parallèlement à la dose, 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 coeur et des reins.

### Métabolisme

Sur le plan qualitatif, il n'existe pas de différence majeure entre l'animal et l'humain quant au métabolisme du citalopram. Les métabolites obtenus sont le diméthylcitalopram, le didiméthylcitalopram, l'oxyde-N-citalopram et l'acide propionique désaminé.

Les concentrations de diméthylcitalopram et de didiméthylcitalopram sont plus élevées chez la souris, le rat et le chien que chez l'humain.

### Élimination

L'élimination du citalopram après l'administration d'une dose unique est rapide, la demi-vie variant entre 1,5 et 2 heures chez la souris et entre 3,5 et 8 heures chez le chien. Chez le chien, l'augmentation de la dose donne lieu à une prolongation de la demi-vie attribuable à la saturation du métabolisme de premier passage.

Après l'administration d'une dose de 20 mg/kg de citalopram marqué au <sup>14</sup>C à des rats, des quantités à peu près égales de la dose ont été excrétées dans les urines et les fèces, la dose totale ayant été récupérée à environ 80 %.

### Toxicocinétique

Les concentrations plasmatiques ont été déterminées à partir de plusieurs études de toxicité à long terme. Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus dans quelques-unes de ces études.

Espèces	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>	Étude de toxicité, p.o., d'une durée de 12 mois (dans la nourriture)	32	mâles 330 femelles 334	474 391	246 204
		60	mâles 690 femelles 826	989 862	497 290
		120	mâles 1163 femelles 1286	1947 1655	758 577
<b>Chien<sup>e</sup></b>	Étude de toxicité, p.o., d'une durée de 12 mois (en capsules)	1	19	22	95
		3	350	170	314
		8	1218	586	574
<b>Humain</b>	Doses multiples, p.o., pendant 6 semaines	0,3	39	13	3,7
		0,6	83	28	5,2
		0,9	121	41	6,3

a: citalopram; b: diméthylcitalopram; c: didiméthylcitalopram; d: valeur moyenne à la semaine 52;

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

Les données indiquent que les concentrations plasmatiques de citalopram ainsi que celles du métabolite diméthylé sont considérablement plus élevées chez l'animal que chez l'homme. La dose approximative de 0,9 mg/kg chez l'humain correspond à la dose maximale recommandée

(60 mg/jour). Les concentrations plasmatiques de la molécule mère, observées chez les rats et les chiens aux doses maximales, sont environ 10 fois plus élevées chez les animaux que chez l'humain, alors que les concentrations du métabolite didiméthylé sont presque 100 fois plus élevées. Chez le rat, la concentration maximale sans effet observé n'a pu être établie dans

le cadre de l'étude; à faible dose, on a noté une vacuolisation minime des hépatocytes avec infiltration lipidique de même qu'une accumulation de cellules spumeuses dans les poumons. Les changements étaient réversibles. Chez le chien, la concentration maximale sans effet observé était de 3 mg/kg.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

La DL<sub>50</sub> du citalopram varie entre 900 et 1700 mg/kg pour la voie orale et entre 38 et 74 mg/kg pour la voie intraveineuse. Cependant, on a aussi observé quelques décès dans l'éventail posologique de 400 à 600 mg/kg, ce qui indique une courbe dose-réponse très plate au chapitre de la mortalité. Les signes de toxicité étaient la sédation et les tremblements, et des convulsions sont survenues à des doses voisines des valeurs de la DL<sub>50</sub> ou supérieures à celle-ci.

#### DL<sub>50</sub> CHEZ LA SOURIS ET LE RAT (mg/kg de poids corporel)

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

On a effectué plusieurs études chez le chien pour évaluer les effets toxiques éventuels de doses uniques de citalopram sur l'appareil cardiovasculaire. Au cours de ces études, aucun signe de cardiotoxicité n'a été mis en évidence, mais des convulsions tonico-cloniques ont été observées après l'administration par voie 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 établie à environ 1950 ng/mL.

### Toxicité à long terme

On a effectué des études de toxicité comportant notamment l'administration quotidienne de citalopram pendant une période maximale de 26 semaines chez la souris et de 52 semaines chez le rat et le chien. Dans les études sur l'innocuité à long terme du médicament, la surveillance des concentrations plasmatiques a permis d'établir que les animaux avaient été exposés à des concentrations moyennes de citalopram atteignant environ 1200 ng/mL (chien et rat) et 2900 ng/mL (souris) ainsi qu'à des concentrations substantielles de déméthylcitalopram (jusqu'à environ 1800 ng/mL [rats], 600 ng/mL [chien] et 1150 ng/mL [souris]) et de didéméthylcitalopram (jusqu'à environ 650 ng/mL [rat], 600 ng/mL [chien] et 300 ng/mL [souris]).

En plus de troubles fonctionnels et comportementaux caractéristiques d'une stimulation exagérée de la 5-HT<sub>1A</sub>, hyperactivité, tremblements, rigidité de la queue, mydriase, consommation

moins de nourriture et gain pondéral moindre), deux effets liés au traitement – l'infiltration lipidique du foie et l'induction d'une lipoïdose (vacuolisation des lymphocytes) – ont été mis en évidence chez les rongeurs. Les deux effets étaient réversibles. En outre, une dégénérescence rétinienne et une atrophie testiculaire ont été mises en évidence chez le rat.

Chez le chien, deux autres effets liés au traitement ont été observés. Premièrement, des convulsions et des décès sont survenus à des concentrations plasmatiques de citalopram supérieures à 1950 ng/mL (p.o. ou i.v.). Deuxièmement, des arythmies ventriculaires mortelles sont survenues lorsque les animaux étaient exposés simultanément à des concentrations élevées de didéméthylcitalopram (environ 300 ng/mL) et de citalopram (environ 1950 ng/mL) après une perfusion par voie i.v.

#### Infiltration de matières grasses dans le foie chez les rongeurs

L'infiltration lipidique du foie a été observée pour la première fois au cours d'une étude menée chez des rats recevant par gavage de 8 à 32 mg/kg/jour de citalopram pendant 3 mois. Le traitement a donné lieu à une infiltration lipidique du foie liée à la dose chez tous les rats mâles. Un tel effet ne s'est pas manifesté chez les rates, peu importe la dose administrée. Chez les rats mâles, on a aussi noté une infiltration lipidique dans une étude de 4 semaines, mais seulement à une dose considérablement plus élevée (> 160 mg/kg). Chez les rates, on n'a observé qu'une infiltration lipidique minimale à la dose de 200 mg/kg/jour.

#### Phospholipoïdose chez les rongeurs

La phospholipoïdose, qui a été observée chez les rongeurs, est une accumulation anormale de phospholipides dans les cellules phagocytaires et les cellules qui catabolisent les membranes biologiques, par exemple les macrophages des alvéoles pulmonaires et les leucocytes circulants (surtout les lymphocytes).

La phospholipoïdose a été observée au cours d'une étude de 52 semaines chez le rat recevant une dose quotidienne de citalopram de 120 mg/kg. On a relevé une légère vacuolisation des lymphocytes périphériques au cours d'une étude de 26 semaines chez la souris recevant une dose de 100 mg/kg/jour. Les deux effets ont disparu en 3 à 4 semaines.

#### Dégénérescence et atrophie rétiniennes chez le rat

Dans l'étude de cancérogénicité chez le rat, on a observé une légère augmentation proportionnelle à la dose de l'opacité du cristallin uniquement chez les mâles. En outre, on a noté une fréquence et une gravité accrues de dégénérescence et d'atrophie rétiniennes dans le groupe recevant du citalopram fortement dosé (80 mg/kg/jour). L'incidence était plus élevée chez les femelles, mais on comptait plus de survivants parmi les femelles que parmi les mâles. Selon une analyse effectuée par un pathologiste indépendant, les altérations rétiniennes étaient fort probablement attribuables à une dilatation de la pupille causée par le médicament (mydriase), laquelle augmenterait le risque de lésions rétiniennes chez le rat albinos, prédisposé par sa photosensibilité.

#### Atrophie des testicules chez le rat

Dans une étude de toxicité d'une durée de 52 semaines chez le rat, le citalopram a été associé à une atrophie testiculaire aux doses de 60 et de 120 mg/kg/jour.

### Convulsions et décès chez le chien

Des études de toxicité menées chez le chien ont révélé que l'administration de citalopram avait entraîné des arythmies ventriculaires mortelles. Par conséquent, on a entrepris des études pour élucider le mécanisme de cet effet et déterminer sa pertinence chez l'humain.

Les études ont démontré que:

- la perfusion par voie v.i. de citalopram à une dose de 20 mg/kg entraîne des convulsions. Les concentrations sanguines de citalopram atteignaient 1 950 ng/ml. En présence de diazépam, également perfusé par voie i.v., on pouvait augmenter la dose de citalopram perfusé jusqu'à concurrence de 70 mg/kg (6800 ng/mL);
- La perfusion par voie i.v. de didéméthylcitalopram dosé entre 5 et 22 mg/kg a causé un allongement de l'intervalle QT. À la dose de 5 mg/kg correspondaient des concentrations sanguines de 300 ng/mL du métabolite. L'allongement de l'intervalle QT était proportionnel à la dose;
- Lorsqu'on a perfusé simultanément du citalopram dosé à 20 mg/kg et du didéméthylcitalopram dosé à 5 mg/kg (en présence de diazépam pour éviter les convulsions), 5 chiens sur 9 sont morts d'une fibrillation ventriculaire. À ces doses correspondaient des concentrations plasmatiques de citalopram et de didéméthylcitalopram de 1950 ng/mL et de 300 ng/mL, respectivement.

Comme le montre le tableau ci-dessous, on observe une différence substantielle entre le chien et l'humain quant aux concentrations plasmatiques du citalopram et de son métabolite à la dose thérapeutique recommandée.

Traitement	Chien fibrillation ventriculaire	Patients Concentrations à l'état d'équilibre à la dose de 60 mg/jour de citalopram
citalopram, 20 mg/kg <b>plus</b> didéméthylcitalopram, 5 mg/kg	1950 ng ml  300 ng/ml	121 ng/ml  6,3 ng/ml

### Toxicité pour la reproduction

Le citalopram n'a pas influencé la capacité reproductrice chez des rats qui recevaient des doses atteignant 16 mg/kg/jour (mâles) et 32 mg/kg/jour (femelles).

Dans les études de tératologie menées chez le rat, on a observé des effets sur le produit de la conception lorsque la mère recevait des doses toxiques. Des effets toxiques minimes sur le développement ont été enregistrés à la dose de 32 mg/kg/jour. Ces effets étaient notamment une faible incidence de résorptions, une légère réduction du poids des foetus et des ratons, ainsi qu'un retard léger, mais réversible, de l'ossification et du développement postnatal.

Dans une étude chez le lapin, la dose minimale toxique chez la mère a été établie à 4,8 mg/kg/jour. À partir de 16 mg/kg/jour, des décès ont été enregistrés. Aucun effet sur le développement embryo-foetal n'a été relevé à la dose maximale évaluable (16 mg/kg/jour). Lors d'une étude sur le développement embryo-foetal menée chez le rat, on a administré du citalopram par voie orale à raison de 32, 56 ou 112 mg/kg/jour à des rates gravides, pendant la période d'organogénèse; la forte dose – environ 18 fois plus élevée, compte tenu de la surface

corporelle ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ), que la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH), à savoir 60  $\text{mg}/\text{jour}$  – a diminué la croissance et la survie embryo-foetales, en plus d'accroître l'incidence des anomalies foetales (cardiovasculaires et squelettiques, notamment). Cette dose s'est révélée toxique pour la mère également (manifestations cliniques, gain de poids moindre). La dose sans effet sur le développement, soit 56  $\text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$ , est environ 9 fois plus élevée, en  $\text{mg}/\text{m}^2$ , que la DMRH. Dans une seconde étude sur le développement embryo-foetal réalisée chez le rat au moyen de doses comparables, on n'a pas noté d'augmentation des anomalies foetales.

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

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

### Fertilité

Des études chez l'animal ont montré qu'à des concentrations bien supérieures à celles que l'on obtient chez l'humain, le citalopram diminuait l'indice de fertilité, l'indice de grossesse et le taux d'implantation, et entraînait des anomalies du sperme.

### Potentiel mutagène

Le citalopram n'a exercé aucune activité mutagène dans la plupart des tests in vitro (tests d'Ames dans des cultures de *Salmonella*; test d'aberration chromosomique dans des cultures de lymphocytes humains; test de mutation génique dans des cultures de cellules de lymphome murin L5178Y) et des tests in vivo (test du micronoyau; synthèse d'ADN non programmée). Cependant, le citalopram s'est révélé mutagène lors de certains tests in vitro (test d'Ames dans des cultures de *Salmonella* et test sur des cellules pulmonaires de hamster chinois).

### Cancérogénicité

Aucun signe de potentiel cancérigène n'a été relevé au cours d'études comportant l'administration quotidienne de citalopram à raison de 40 à 240 mg/kg (pendant 1½ an) chez la souris et de 8 à 80 mg/kg (pendant 2 ans) chez le rat. On a observé une incidence accrue du cancer de l'intestin grêle chez les rats recevant 8 et 24 mg/kg/jour de citalopram, mais pas chez les rats recevant 80mg/kg/jour

## RÉFÉRENCES

### Recherche préclinique/in vitro

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

### Recherche clinique/articles de synthèse

1. Ahlfors UG, Elovaara S, Harma P, *et al.* Clinical multi centre study of citalopram compared double-blindly with mianserin in depressed patients in Finland. *Nord Psykiatr Tidsskr* 1988; 42(3):201-210.
2. Andersen J, Bech P, Benjaminsen S, *et al.* Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. *Psychopharmacology* 1986; 90: 131-138.
3. Baldwin D, Johnson FN. Tolerability and safety of citalopram. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6: 315-325.
4. Baumann P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31(6): 444-469.
5. Baumann P, Souche A, Montaldi S, *et al.* A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16(4): 307-314.
6. Bertilsson L, Dahl M-L. Polymorphic drug oxidation: Relevance to the treatment of psychiatric disorders. *CNS Drugs* 1996; 5(3): 200-223.
7. Bouchard JM, Delaunay J, Delisle JP, *et al.* Citalopram versus maprotiline: a controlled clinical multicentre trial in depressed patients. *Acta psychiatr scand* 1987; 76: 583-592.
8. Christensen P, Thomsen HY, Pedersen OL, *et al.* Orthostatic side effects of clomipramine and citalopram during treatment for depression. *Psychopharmacology* 1985; 86: 383-385.
9. de Wilde J, Mertens C, Over 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(Suppl 1): 41-48.
29. Timmerman L, de Beurs P, Tan BK, *et al.* A double-blind comparative clinical trial of citalopram vs maprotiline in hospitalized depressed patients. *In Clin Psychopharmacol* 1987; 2: 239-253.
30. Timmerman L, Haffmans PMJ, Hoogduin CAL, *et al.* Citalopram in major depression: a comparative study with fluvoxamine, preliminary results. In: Beigel A, Lopez Ibor JJ, Costa e Silva JA, eds. *Past, Present and Future of Psychiatry, IX World Congress of Psychiatry, Volume II, Rio De Janeiro, Brazil, June 6-12, 1993.* World Scientific, London, 1994; 982-986.
31. Von Moltke L.L. *et al.* Citalopram and desmethylcitalopram in vitro: human cytochromes mediating transformation, and cytochrome inhibitory effects. *Biol Psychiatry* 1999; 46 (6): 839-849
32. Witchel H.J. *et al.* Inhibitory actions of the selective serotonin re-uptake inhibitor citalopram on HERG and ventricular L-type calcium currents. *FEBS Letters* 2002, 512:59-66.

33. Monographie de produit pour Celexa<sup>®</sup> (Lundbeck Canada Inc., Montréal, Québec).  
Numéro de contrôle de la présentation 192636. Date de révision: 16 juin 2016.

### PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Pr<sup>r</sup>ACT CITALOPRAM**  
Comprimés de citalopram USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'ACT CITALOPRAM et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Veuillez le lire avant de commencer à prendre ACT CITALOPRAM et conservez-le pendant votre traitement au cas où vous voudriez le relire. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ACT CITALOPRAM. Pour toute question sur ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### **Raisons d'utiliser ce médicament :**

Votre médecin vous a prescrit ACT CITALOPRAM pour soulager vos symptômes de dépression. Un traitement par ce type de médicament est des plus sûrs et des plus efficaces lorsqu'il y a une bonne communication avec le médecin traitant et que celui-ci sait vraiment comment vous vous sentez.

##### **Effets de ce médicament :**

ACT CITALOPRAM appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom d'« antidépresseurs », et plus précisément à une famille de médicaments appelés « ISRS » (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine).

ACT CITALOPRAM agit, croit-on, en augmentant le taux d'une substance chimique appelée « sérotonine » (5-hydroxytryptamine), présente dans le cerveau.

##### **Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament:**

- Ne prenez pas ACT CITALOPRAM en même temps que le pimozide
- Ne prenez pas ACT CITALOPRAM si vous prenez actuellement ou avez pris récemment un inhibiteur de la monoamine oxydase (un type d'antidépresseur, p. ex., sélégiline, moclobémide).
- Ne prenez pas ACT CITALOPRAM si vous y êtes allergique ou si vous êtes allergique à l'un de ses ingrédients (pour connaître la liste des composants, consultez la section « Les ingrédients non médicinaux sont »).
- Cessez de prendre ACT CITALOPRAM et communiquez immédiatement avec votre médecin si vous éprouvez une réaction allergique ou toute autre réaction indésirable grave
- Ne prenez pas ACT CITALOPRAM si vous avez reçu un diagnostic de syndrome du QT long congénital.

##### **Ingrédient médicinal:**

Bromhydrate de citalopram.

##### **Ingrédients non médicinaux:**

Amidon de maïs, crospovidone, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, povidone, eau et dioxyde de titane

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

Comprimés de 20 mg, 30 mg et 40 mg.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Un traitement par ce type de médicament est des plus sûrs et des plus efficaces lorsqu'il y a une bonne communication avec le médecin traitant et que celui-ci sait vraiment comment vous vous sentez.**

ACT CITALOPRAM ne doit pas être utilisé chez un patient de moins de 18 ans.

##### **Apparition ou aggravation de problèmes émotionnels ou comportementaux**

Surtout au cours des premières semaines ou lorsqu'on ajuste la dose, un petit nombre de patients prenant ces médicaments peuvent se sentir moins bien plutôt que mieux. Elles peuvent se sentir agitées, hostiles, anxieuses ou impulsives, ou avoir des idées suicidaires, d'automutilation ou de comportement agressif envers les autres; il peut s'agir de problèmes nouveaux ou déjà présents mais aggravés. Les idées et comportements suicidaires surviennent à n'importe quel âge, mais les patients de 18 à 24 ans sont probablement plus à risque. Si cela vous arrive ou arrive à la personne dont vous vous occupez, **consultez le médecin immédiatement**. L'étroite surveillance d'un médecin s'impose en pareil cas. **Ne prenez pas vous-même la décision d'arrêter de prendre votre médicament**

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

Il serait peut-être bon de parler de votre dépression ou de votre anxiété à un proche ou à un ami, et de l'inviter à lire le présent dépliant. Vous pourriez aussi lui demander de vous avertir s'il perçoit une aggravation de votre état ou s'inquiète d'un éventuel changement de comportement.

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

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

##### **Complications possibles à la naissance (liées à la prise d'antidépresseurs récents, dont ACT CITALOPRAM):**

Après la commercialisation, quelques nouveau-nés dont la mère avait pris un ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) comme citalopram ou un autre antidépresseur de nouvelle génération pendant la grossesse ont eu des complications à la naissance qui ont nécessité une hospitalisation prolongée, un soutien respiratoire et une alimentation par gavage. Les symptômes signalés étaient les suivants : difficultés s'alimenter

et/ou à respirer, convulsions, tension ou relâchement excessif des muscles, énervement et pleurs constants. Dans la plupart des cas, la mère avait pris l'antidépresseur de nouvelle génération pendant le troisième trimestre de sa grossesse. Ces symptômes témoignent d'un effet défavorable direct de l'antidépresseur sur le bébé ou possiblement d'un syndrome de retrait provoqué par un arrêt soudain du traitement. En général, ces symptômes disparaissent avec le temps. Cependant, si vous constatez la présence d'un de ces symptômes chez votre bébé, communiquez avec votre médecin le plus rapidement possible.

**Hypertension artérielle pulmonaire persistante chez le nouveau-né (HTAPP) et antidépresseurs de nouvelle génération :**

Il ressort de données préliminaires que l'utilisation d'un ISRS pendant la deuxième moitié de la grossesse pourrait être associée à une incidence accrue d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN), maladie pulmonaire grave qui provoque des difficultés respiratoires chez le nouveau-né peu après la naissance. Selon les résultats de cette étude, les bébés nés avec cette maladie étaient 6 fois plus susceptibles que les enfants sains d'avoir été exposés à un ISRS. Dans la population générale, l'HTAPPN touche 1 ou 2 nouveau-nés sur 1000.

Si vous êtes enceinte et prenez un ISRS ou un autre antidépresseur de nouvelle génération, vous devriez discuter avec votre médecin des risques et des avantages des divers traitements qui s'offrent à vous. Cependant, vous NE devez absolument PAS cesser de prendre ces médicaments sans consulter votre médecin.

**Risque de fractures osseuses:**

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

**Glaucome à angle fermé :**

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

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

**AVANT de prendre ACT CITALOPRAM, voici ce que vous devez communiquer à votre médecin ou à votre pharmacien :**

- tous vos problèmes médicaux, y compris les problèmes cardiaques, les antécédents de crises épileptiques, le trouble bipolaire, les maladies du foie ou du rein ou le diabète.
- antécédents personnels de troubles hémorragiques ou d'un faible taux de plaquettes;
- antécédents personnels ou familiaux d'allongement de l'intervalle QT/QTc;
- antécédents personnels d'évanouissements;

- antécédents familiaux de mort subite cardiaque
- antécédents personnels de déséquilibres électrolytiques (p. ex, faibles taux sanguins de potassium, de magnésium ou de calcium) ou de problèmes qui pourraient causer des déséquilibres électrolytiques (p. ex., vomissements, diarrhée, déshydratation);
- glaucome ou élévation de la pression dans les yeux;
- antécédents personnels d'un trouble alimentaire ou régime alimentaire strict;
- une fracture osseuse récente, l'ostéoporose ou les facteurs de risque d'ostéoporose;
- si vous êtes enceinte ou envisagez une grossesse, ou si vous allaitez;
- tous les médicaments (sur ordonnance ou en vente libre) que vous prenez ou avez pris au cours des 14 derniers jours, surtout les inhibiteurs de la monoamine oxydase, le pimozide, tout autre antidépresseur, les triptans (antimigraineux), le lithium, le tramadol ou des médicaments contenant du tryptophane;
- vos habitudes de consommation d'alcool et/ou de drogues;
- les produits naturels ou à base d'herbes médicinales que vous prenez (p. ex., le millepertuis);
- si vous conduisez un véhicule ou effectuez des tâches dangereuses au travail.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

**Interactions médicamenteuses graves**

**Ne prenez pas ACT CITALOPRAM si vous prenez ou avez pris récemment:**

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

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

Autres médicaments susceptibles d'interagir avec ACT CITALOPRAM :

- Médicaments qui traitent les troubles du rythme cardiaque (antiarythmiques)
- Antipsychotiques
- Opioides contre la douleur
- Médicaments contre les infections
- Médicaments contre la nausée et les vomissements
- Médicaments contre le cancer
- Médicaments contre l'asthme
- Diurétiques (médicaments qui font uriner)
- Carbamazépine

- Autres ISRS (p. ex., escitalopram) ou tout autre antidépresseur (p. ex., l'imipramine ou la désipramine)
- Lithium
- Tryptophane
- Cimétidine
- Triptans (p. ex., sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan)
- Fluconazole, kétoconazole, itraconazole
- Érythromycine
- Warfarine
- Oméprazole
- Plantes médicinales, telles que le millepertuis
- Certains médicaments pouvant agir sur la coagulation sanguine et augmenter les saignements, tels que les anticoagulants oraux (p. ex., warfarine, dabigatran), l'acide acétylsalicylique (p. ex., aspirine) et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex., ibuprofène).
- Certains médicaments visant à soulager la douleur, comme le fentanyl (employé en anesthésie ou pour atténuer la douleur chronique), le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine.
- Certains médicaments employés pour calmer la toux, comme le dextrométhorphan.

Évitez de consommer de l'alcool pendant le traitement par ACT CITALOPRAM.

Les médicaments de la classe dont fait partie ACT CITALOPRAM peuvent augmenter le risque de saignements, tels que les saignements de nez, les ecchymoses (bleus), voire des hémorragies mortelles. La probabilité est plus grande si vous avez déjà souffert d'un trouble de la coagulation ou si vous prenez un médicament qui agit sur les plaquettes.

Chez un patient diabétique, la prise d'un ISRS peut déséquilibrer la glycémie (hypoglycémie et hyperglycémie).

Dites à votre médecin quels sont les médicaments (sur ordonnance ou grand public) et les produits de santé naturels que vous prenez ou envisagez de prendre.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle:

- Il est essentiel que vous suiviez les instructions de votre médecin à la lettre lorsque vous prenez ACT CITALOPRAM
- En général, le médecin prescrit 20 mg/jour, que vous devez prendre en une seule dose, de préférence toujours à la même heure. Si vous êtes âgé, il est possible que votre médecin vous prescrive une dose plus faible. La dose doit parfois être augmentée. Ne modifiez jamais votre dose d'ACT CITALOPRAM ni celle d'une personne que vous aidez, sauf à la demande de votre médecin. Prenez exactement la dose que votre médecin vous a prescrite. Ne l'augmentez jamais.
- Il est recommandé de boire de l'eau pour avaler vos comprimés. Ne les mâchez pas. ACT CITALOPRAM peut être pris avec ou sans nourriture
- Vous devez continuer de prendre ACT CITALOPRAM même si vous ne notez pas d'amélioration de votre état, car il peut

s'écouler plusieurs semaines avant que le médicament n'agisse. L'amélioration peut être graduelle.

- Continuez de prendre ACT CITALOPRAM tant que votre médecin vous le recommande. N'interrompez pas la prise du médicament même si vous commencez à vous sentir mieux, à moins que votre médecin ne l'exige. Votre médecin pourrait vous recommander de continuer à prendre ACT CITALOPRAM pendant plusieurs mois. Continuez de suivre les directives de votre médecin.

### Surdose:

En cas d'ACT CITALOPRAM surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous n'avez aucun symptôme. Si vous allez chez le médecin ou l'hôpital, emportez votre flacon d'ACT CITALOPRAM avec vous.

### Dose oubliée:

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

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

- ACT CITALOPRAM peut entraîner des effets indésirables. Ces effets secondaires sont notamment la fatigue, la sécheresse de la bouche, la sudation excessive, les tremblements, les nausées, la diarrhée, la somnolence, les troubles de l'éjaculation et les infections des voies respiratoires supérieures.
- Communiquez avec votre médecin avant de mettre fin à votre traitement par citalopram ou d'en réduire la dose. Divers symptômes (par exemple, étourdissements, rêves inhabituels, sensation de chocs électriques, agitation, anxiété, indifférence émotionnelle, difficultés de concentration, maux de tête, migraines, tremblements, nausées, vomissements, transpiration ou autres symptômes) peuvent survenir à l'arrêt du traitement ou après une diminution de la dose de citalopram. Ces symptômes peuvent aussi se produire si vous oubliez de prendre une dose. En général, ces symptômes disparaissent sans traitement. Prévenez votre médecin immédiatement si vous avez ces symptômes ou tout autre symptôme. Votre médecin pourrait alors ajuster la posologie de citalopram afin d'atténuer les symptômes.
- En général, les effets indésirables sont d'intensité légère et disparaissent après quelques jours. S'ils sont inconfortables ou s'ils persistent, ou si vous éprouvez d'autres réactions défavorables inhabituelles pendant votre traitement par ACT CITALOPRAM, consultez votre médecin.
- En général, ACT CITALOPRAM ne modifie aucunement la capacité du patient à vaquer à ses activités quotidiennes habituelles. Cependant, il est préférable de ne pas conduire de voiture ni de faire fonctionner de l'équipement lourd tant que

vous n'avez pas la certitude que la prise d'ACT CITALOPRAM n'entraîne pas d'effets négatifs sur vous.

- Après la commercialisation, quelques nouveau-nés dont la mère avait pris un ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) tel que citalopram ou un autre antidépresseur de nouvelle génération pendant la grossesse ont eu, à la naissance, des complications qui ont nécessité une hospitalisation prolongée, un soutien respiratoire et une alimentation par gavage. 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, la mère avait pris l'antidépresseur de nouvelle génération pendant le troisième trimestre de sa grossesse. Ces symptômes évoquent soit un effet secondaire direct de l'antidépresseur sur le bébé, soit un syndrome de retrait provoqué par un arrêt soudain de l'exposition au médicament. D'ordinaire, ces symptômes disparaissent avec le temps. Cependant, si vous constatez la présence d'un de ces symptômes chez votre bébé, communiquez avec votre médecin le plus rapidement possible

Si vous êtes enceinte et prenez un ISRS ou un autre antidépresseur de nouvelle génération, vous devriez discuter des risques et des avantages des diverses traitements qui s'offrent à vous. Cependant, vous NE devez absolument PAS cesser de prendre ces médicaments sans consulter votre médecin.

Si vous avez des symptômes qui font penser à un trouble du rythme cardiaque, comme des étourdissements, des palpitations, un évanouissement ou une crise convulsive, vous devez consulter un médecin immédiatement.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquents	<b>Faible taux de plaquettes:</b> Ecchymoses (bleus) ou saignements inhabituels de la peau ou d'autres régions		✓	
	<b>Manie:</b> Suractivité comportementale et mentale		✓	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare	<b>Saignements digestifs :</b> Vomissements de sang ou sang dans les selles		✓	
	<b>Glaucome :</b> Douleur oculaire, changements visuels, enflure ou rougeur des yeux ou du pourtour des yeux		✓	
	<b>Faible taux de sodium dans le sang :</b> Symptômes de fatigue, faiblesse, confusion avec douleurs, raideurs ou manque de coordination musculaires		✓	
	<b>Syndrome sérotoninergique :</b> Combinaison de symptômes parmi les suivants : agitation, confusion, tremblements, secousse musculaire, forte fièvre			✓

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très rare	<b>Trouble du foie:</b> Symptômes comprenant nausées, vomissements, perte d'appétit avec démangeaisons, jaunissement de la peau et des yeux, et urines foncées		✓	
	<b>Crises convulsives :</b> Perte de conscience avec tremblements incontrôlables			✓
Voir Mises en garde et précautions	<b>Acathisie :</b> Agitation et incapacité de s'asseoir ou de rester immobile		✓	
	<b>Apparition ou aggravation de problèmes émotifs ou comportementaux</b>		✓	
Inconnu	Fréquence ou rythme cardiaque anormal(e), palpitations, évanouissement		✓	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	<b>Signes de réactions cutanées graves, telles que le syndrome de Stevens-Johnson :</b> Éruption cutanée, rougeur de la peau, cloques sur les lèvres, dans les yeux ou la bouche, desquamation (peau qui pèle), accompagnées de fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures			✓

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

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

- CONSERVEZ HORS DE LA PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS.
- Conservez vos comprimés à la température ambiante (15 à 30 °C), dans un endroit sec.
- Assurez-vous que le flacon est fermé hermétiquement.
- Une date de péremption figure sur l'étiquette. N'utilisez pas le médicament passé cette date.
- Si votre médecin vous demande de mettre fin à votre traitement, vous devriez retourner tout comprimé restant au pharmacien, à moins que votre médecin ne vous recommande de garder les comprimés à domicile

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

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES  
SOUPÇONNÉS**

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

- En ligne [www.santecanada.gc.ca/medeffet](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 préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<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**

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc., au : 1-866-260-6291

Ce dépliant a été rédigé par:  
Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.  
7025 Langer Drive, Suite 301  
Mississauga, Ontario  
L5N 0E8

Dernière révision: 16 juillet 2019