

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**Pr TARO-ESCITALOPRAM**

Comprimés d'escitalopram

Comprimés, 10 mg et 20 mg d'escitalopram (sous forme d'oxalate d'escitalopram), voie orale

Mfr. Std.

Antidépresseur / Anxiolytique / Antiobsessionnel

Sun Pharma Canada Inc.  
126 East Drive  
Brampton, ON  
L6T 1C1

Date d'approbation initiale:  
10 SEPTEMBRE 2014

Date de révision:  
2 septembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation: 262528

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

<a href="#">1 INDICATIONS</a>	09/2022
<a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique</a>	09/2022
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique</a>	09/2022
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes</a>	09/2022
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes</a>	09/2022

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Pédiatrie .....	4
1.2 Gériatrie .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	6
4.4 Administration .....	8
4.5 Dose oubliée .....	8
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, DOSAGES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>10</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>10</b>
7.1 Populations particulières .....	18
7.1.1 Femmes enceintes .....	18
7.1.2 Allaitement.....	19
7.1.3 Pédiatrie .....	19
7.1.4 Gériatrie .....	20
<b>8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>20</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	20
8.2 Effets indésirables des essais cliniques.....	22
8.2.1 Effets indésirables des essais cliniques – Pédiatrie .....	33
8.3 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques .....	33
8.3.1 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques – Pédiatrie .....	38

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données .....	38
8.5 Effets indésirables post-commercialisation.....	38
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>40</b>
9.1 Interactions médicamenteuses graves .....	40
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	40
9.3 Interactions médicament-comportement .....	41
9.4 Interactions médicament-médicament .....	41
9.5 Interactions médicament-aliment .....	48
9.6 Interactions médicament-herbe .....	48
9.7 Interactions médicament-test de laboratoire .....	48
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>48</b>
10.1 Mécanisme d'action.....	48
10.2 Pharmacodynamie .....	48
10.3 Pharmacocinétique .....	49
<b>11 STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION .....</b>	<b>51</b>
<b>12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>51</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>52</b>
<b>13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>52</b>
<b>14 ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>53</b>
14.1 Conception de l'essai et données démographiques de l'étude.....	53
14.2 Résultats de l'étude .....	53
14.3 Bio comparatifÉtudes de disponibilité.....	57
<b>15 MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>58</b>
<b>16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>58</b>
<b>17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI.....</b>	<b>64</b>
<b>RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS.....</b>	<b>65</b>

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

### **1 INDICATIONS**

TARO-ESCITALOPRAM (oxalate d'escitalopram) est indiqué chez l'adulte pour :

- le soulagement symptomatique du Trouble Dépressif Majeur (TDM).

L'efficacité de l'oxalate d'escitalopram dans le maintien d'une réponse antidépressive chez les patients atteints d'un trouble dépressif majeur qui ont répondu au cours d'une phase de traitement aigu de 8 semaines tout en prenant de l'oxalate d'escitalopram et ont ensuite été observés pour une rechute pendant une période allant jusqu'à 36 semaines, a été démontrée dans un essai contrôlé contre placebo (voir [14.2 Résultats de l'étude](#)).

- le soulagement symptomatique de l'anxiété causant une détresse cliniquement significative chez les patients atteints de trouble d'anxiété généralisée (TAG).

L'efficacité de l'oxalate d'escitalopram dans le maintien de la réponse anxiolytique pendant au moins 6 mois chez les patients atteints de TAG a été démontrée dans un essai à long terme contrôlé par placebo (chez des patients qui avaient initialement répondu à l'oxalate d'escitalopram au cours d'une phase en ouvert de 12 semaines).

- le soulagement symptomatique du trouble obsessionnel-compulsif (TOC). Les obsessions et les compulsions doivent être vécues comme intrusives, nettement angoissantes, consommatrices de temps ou interférant de manière significative avec le fonctionnement social ou professionnel de la personne.

L'efficacité de l'oxalate d'escitalopram dans le maintien d'une réponse anti-obsessionnelle jusqu'à 6 mois chez les patients atteints de TOC a été démontrée dans un essai à long terme contrôlé versus placebo chez des patients ayant initialement répondu à 16 semaines de traitement en ouvert par l'oxalate d'escitalopram (voir [14.2 Résultats de l'étude](#)).

Les médecins qui choisissent d'utiliser TARO-ESCITALOPRAM pendant de longues périodes doivent réévaluer périodiquement l'utilité du médicament pour chaque patient.

#### **1.1 Pédiatrie**

Pédiatrie (< 18 ans) : TARO-ESCITALOPRAM n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association potentielle avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation](#)).

#### **1.2 Gériatrie**

Gériatrie (≥ 65 ans) : Les preuves issues des études cliniques et de l'expérience suggèrent que l'utilisation dans la population gériatrique est associée à des différences d'innocuité et d'efficacité (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Gériatrie](#) et [7.1.4 Gériatrie](#)).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

- TARO-ESCITALOPRAM est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, y compris tout ingrédient non médicamenteux ou composant du contenant. Pour une liste complète, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, FORCES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- TARO-ESCITALOPRAM est contre-indiqué chez les patients présentant un allongement connu de l'intervalle QT ou un syndrome congénital du QT long (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Intervalle QT, Allongement](#); [8.5 Effets indésirables signalés après commercialisation, Troubles cardiaques](#); [9.4 Interactions médicament-médicament, Intervalle QT Prolongement](#)).

- **Inhibiteurs de la monoamine oxydase**

Des cas de réactions graves ont été rapportés chez des patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) en association avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou un IMAO réversible (RIMA), le moclobémide, et chez des patients qui ont récemment arrêté un ISRS et qui ont commencé sur un IMAO (voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament, Inhibiteurs de la monoamine oxydase](#)). Lors de la co-administration d'un ISRS avec un IMAO, des réactions graves, parfois fatales, notamment hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité autonome avec fluctuations possibles des signes vitaux et modifications de l'état mental, notamment agitation extrême évoluant vers le délire et le coma, ont été signalées. Certains cas présentaient des caractéristiques ressemblant au syndrome sérotoninergique.

Par conséquent, TARO-ESCITALOPRAM ne doit pas être utilisé en association avec un IMAO ou dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par un IMAO (y compris le linézolide, un antibiotique qui est un IMAO non sélectif réversible, et le bleu de méthylène, qui est un IMAO). De même, au moins 14 jours doivent s'écouler après l'arrêt du traitement par TARO-ESCITALOPRAM avant de commencer un IMAO.

- **PIMOZIDE**

Oxalate d'escitalopram ne doit pas être utilisé en association avec l'antipsychotique pimozide, car les résultats d'une étude contrôlée avec le citalopram racémique indiquent que l'utilisation concomitante est associée à un risque accru d'allongement de l'intervalle QTc par rapport au pimozide seul. Cette interaction pharmacodynamique apparente s'est produite en l'absence d'interaction pharmacocinétique cliniquement significative ; le mécanisme est inconnu (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- **Pédiatrie** : TARO-ESCITALOPRAM n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association potentielle avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation](#).
- **Femmes enceintes** : TARO-ESCITALOPRAM ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que les avantages ne l'emportent nettement sur les risques, en particulier au

cours du troisième trimestre, car cela a des répercussions sur la santé néonatale. Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#).

- **Personnes âgées** - Utilisation doses plus faibles. Informer les patients âgés du risque accru de chutes. Les femmes âgées présentent un risque accru d'hyponatrémie, SIADH. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Patients atteints de maladie cardiaque; musculosquelettique, risque de fracture osseuse ; Rénal, hyponatrémie](#) et [7.1.4 Gériatrie](#).
- **Dosage réduit** : utiliser des doses quotidiennes initiales inférieures (5 mg) et maximales (10 mg) pour :
  - patients âgés,
  - les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée,
  - Les métaboliseurs lents du CYP2C19 ou ceux qui prennent de la cimétidine, de l'oméprazole ou d'autres inhibiteurs du CYP2C19.
- **Procéder avec prudence chez les patients présentant** :
  - risque plus élevé d'hyponatrémie (par exemple, femmes âgées ; patients déshydratés ou cirrhotiques)
  - insuffisance hépatique sévère,
  - insuffisance rénale sévère.
  - une fréquence cardiaque lente préexistante.
- **Interactions** (Voir [9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).)
  - Ne pas co-administrer avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (contre-indiqué). Laissez s'écouler au moins 14 jours avant de passer à ou à partir d'un IMAO.
  - Ne pas co-administrer avec le pimozide (contre-indiqué) ou le citalopram.
  - Éviter ou faire preuve de prudence si le patient utilise simultanément :
    - puissants inhibiteurs du CYP3A4,
    - d'autres médicaments pour le SNC,
    - d'autres agents sérotoninergiques,
    - les médicaments qui allongent l'intervalle QT,
    - des médicaments qui affectent la fonction plaquettaire, ou
    - des médicaments qui provoquent une hyponatrémie, ou
    - de l'alcool.
    - Un médicament métabolisé principalement par le CYP2D6, s'il a un index thérapeutique étroit.
- **Réduire progressivement la dose**. N'arrêtez pas brusquement le médicament. Diminuez progressivement lorsque vous réduisez la dose ou terminez le traitement par ISRS, et surveillez les symptômes d'arrêt.

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique Adultes (<65 ans)

##### Trouble dépressif majeur

TARO-ESCITALOPRAM doit être administré une fois par jour, le matin ou le soir, avec ou sans aliments :

- Dose habituelle chez l'adulte : 10 mg/jour, par voie orale.
- Titration : si les événements indésirables initiaux sont préoccupants, commencer à 5 mg/jour et augmenter la dose selon la tolérance.
- Dose maximale : 20 mg/jour (si nécessaire et toléré).
- Utiliser la dose efficace la plus faible et réévaluer périodiquement.

### **Désordre anxieux généralisé**

- Voir les recommandations posologiques sous Trouble dépressif majeur, ci-dessus.

### **Trouble obsessionnel compulsif**

- Voir les recommandations posologiques sous Trouble dépressif majeur, ci-dessus.

### **Traitement à long terme**

Pendant un traitement à long terme, la posologie doit être maintenue au niveau efficace le plus bas et les patients doivent être réévalués périodiquement pour déterminer la nécessité de poursuivre le traitement.

### **Changement de patients vers ou depuis un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO)**

Au moins 14 jours doivent s'écouler entre l'arrêt d'un IMAO et le début du traitement par TARO-ESCITALOPRAM. De même, il faut attendre au moins 14 jours après l'arrêt de TARO-ESCITALOPRAM avant de commencer un IMAO (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **Arrêt du traitement par escitalopram**

Les événements indésirables sont fréquents au cours des premiers jours suivant l'arrêt du traitement par un ISRS et ont également été signalés à la suite d'une dose oubliée ou d'une réduction de dose.

- Ne pas interrompre brutalement le traitement. Une réduction progressive de la dose sur plusieurs semaines est recommandée pour réduire le risque de symptômes de sevrage.
- Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance des symptômes de sevrage lors de l'arrêt du traitement ou lors de la réduction de la posologie.
- Si des symptômes intolérables surviennent après une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, la titration de la dose doit être gérée en fonction de la réponse clinique du patient.

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Symptômes d'arrêt](#) et [8.2 Effets indésirables des essais cliniques, Effets indésirables après l'arrêt du traitement \(ou la réduction de la dose\)](#).

### **Populations particulières**

- **Pédiatrie (<18 ans) :**

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour usage pédiatrique.

- **Gériatrie (≥65 ans) :**

Une demi-vie plus longue et une diminution de la clairance ont été démontrées chez les personnes âgées (voir [7.1.4 Gériatrie](#). Voir également [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états particuliers, Gériatrie](#)). La posologie initiale est de 5 mg une fois par jour. En fonction de la réponse individuelle et de la tolérance, la dose peut être augmentée à 10 mg par jour.

- **Insuffisance rénale**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Étant donné qu'aucune information n'est disponible sur les effets pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de l'escitalopram ou du citalopram racémique chez les patients dont la fonction rénale est gravement réduite (clairance de la créatinine < 30 ml/min), TARO-ESCITALOPRAM doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

- **Insuffisance hépatique**

Les dosages doivent être limités à l'extrémité inférieure de la gamme de doses chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En conséquence, une dose orale unique initiale de 5 mg par jour est recommandée. Par la suite, la dose peut être augmentée en fonction de la réponse du patient et du jugement clinique. Une dose quotidienne de 10 mg est la dose maximale recommandée pour la plupart des patients atteints d'insuffisance hépatique. Aucune information n'est disponible sur la pharmacocinétique de l'oxalate d'escitalopram chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Criteria C). TARO-ESCITALOPRAM doit être utilisé avec plus de prudence chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère.

- **Métaboliseurs lents du CYP2C19**

Le métabolisme de l'oxalate d'escitalopram est principalement médié par le CYP2C19. Pour les patients connus pour être des métaboliseurs lents vis-à-vis du CYP2C19, une dose initiale de 5 mg par jour est recommandée. En fonction de la réponse individuelle, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 10 mg.

#### **4.4 Administration**

TARO-ESCITALOPRAM doit être administré en une seule dose orale quotidienne, avec ou sans aliments.

#### **4.5 Dose oubliée**

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit sauter la dose oubliée et prendre la dose suivante lorsqu'elle est due.

### **5 SURDOSAGE**

Les données cliniques sur le surdosage d'escitalopram sont limitées et de nombreux cas impliquent des surdosages concomitants d'autres médicaments. Dans la majorité des cas, des symptômes légers ou aucun symptôme n'ont été signalés. Des cas mortels de surdosage d'escitalopram ont rarement été signalés avec l'escitalopram seul (doses inconnues); la



majorité des cas ont impliqué une surdose de médicaments multiples. Des doses allant jusqu'à 800 mg d'escitalopram seul ont été prises sans aucun symptôme grave.

Dans les essais cliniques avec le citalopram racémique, aucun cas de surdosage mortel de citalopram jusqu'à 2000 mg n'a été signalé. Les rapports post-commercialisation de surdosages impliquant du citalopram racémique ont inclus des décès avec le citalopram seul. Dans de nombreux cas, les détails concernant la dose précise de citalopram racémique ou la combinaison avec d'autres médicaments et/ou alcool font souvent défaut. Cependant, trois décès avec des surdosages connus de citalopram racémique seul ont été rapportés dans la littérature (doses de 2800 mg, 2880 mg et 3920 mg), bien que la survie ait également été rapportée avec des surdosages allant jusqu'à 5200 mg.

En comparant les données du citalopram racémique avec celles de l'escitalopram, il est important de savoir que ce dernier produit devrait avoir des effets pharmacodynamiques similaires à une dose plus faible du produit racémique.

Des cas mortels de syndrome sérotoninergique ont été rapportés chez des patients ayant pris des surdoses de moclobémide (Manerix®) et de citalopram racémique. Les concentrations plasmatiques du moclobémide étaient comprises entre 16 et 90 mg/L (intervalle thérapeutique : 1 à 3 mg/L) et celles du citalopram racémique entre 0,3 et 1,7 mg/mL (concentration thérapeutique : 0,3 mg/L). Ceci indique qu'une dose relativement faible de citalopram, administrée avec un surdosage de moclobémide représente un risque sérieux pour le patient. Les symptômes accompagnant le plus souvent un surdosage de citalopram racémique comprenaient des étourdissements, des sueurs, des nausées, des vomissements, des tremblements, des convulsions et de la somnolence. Dans des cas plus rares, les symptômes observés comprenaient la confusion, la perte de conscience, les convulsions, le coma, la tachycardie sinusale, la cyanose, l'hyperventilation et la rhabdomyolyse et les modifications de l'ECG (y compris l'allongement de l'intervalle QTc, le rythme nodal, l'arythmie ventriculaire et un cas possible de torsades de pointes).

### **Gestion du surdosage**

Comme pour le citalopram racémique, il n'existe pas d'antidote spécifique à l'escitalopram. Le traitement est symptomatique et de soutien. Établir et maintenir une voie aérienne pour assurer une ventilation et une oxygénation adéquates. Un lavage gastrique et l'utilisation de charbon actif doivent être envisagés dès que possible après l'ingestion orale. Un électrocardiogramme et une surveillance des signes vitaux sont recommandés, ainsi que des mesures symptomatiques générales et de soutien.

En raison du grand volume de distribution de l'escitalopram, la diurèse forcée, la dialyse, l'hémo-perfusion et l'exsanguinotransfusion sont peu susceptibles d'être bénéfiques.

Lors de la prise en charge d'un surdosage, la possibilité d'une implication de plusieurs médicaments doit être prise en compte.

Pour la prise en charge d'une surdose suspectée de drogue, contactez votre centre antipoison régional.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, DOSAGES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, dosages, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 10 mg et 20 mg	dioxyde de silicium colloïdal, copovidone, croscarmellose de sodium, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon de maïs, polyéthylène glycol, talc purifiée, et dioxyde de titane

### Comprimés TARO-ESCITALOPRAM (oxalate d'escitalopram) :

**Comprimés à 10 mg :** Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, ovales, biconvexes, portant les inscriptions en creux « E » et « 8 » de chaque côté de la ligne de cassure de l'œil d'un côté et rien de l'autre, contient : 10 mg d'escitalopram ( sous forme d'oxalate d'escitalopram). Disponible en bouteilles de 100 et 500.

**Comprimés à 20 mg :** Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, ovales, biconvexes, portant les inscriptions en creux « E » et « 9 » de chaque côté de la ligne de cassure de l'œil d'un côté et rien de l'autre, contient : escitalopram 20 mg ( sous forme d'oxalate d'escitalopram). Disponible en bouteilles de 100 et 500

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Général

#### ASSOCIATION POTENTIELLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, Y COMPRIS L'AUTOmutilation

- **Pédiatrie : données d'essais cliniques contrôlés par placebo**

Des analyses récentes des bases de données d'essais cliniques contrôlés par placebo sur l'innocuité des ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents suggèrent que l'utilisation de ces médicaments chez les patients de moins de 18 ans peut être associée à des changements comportementaux et émotionnels, y compris un risque accru d'idées et de comportements suicidaires par rapport à celui de placebo.

Les petits dénominateurs dans la base de données des essais cliniques, ainsi que la variabilité des taux de placebo, empêchent de tirer des conclusions fiables sur les profils d'innocuité relatifs de ces médicaments.

- **Adultes et pédiatrie : données supplémentaires**

Il existe des essais cliniques et des rapports post-commercialisation avec les ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents, tant chez les enfants que chez les adultes, d'effets indésirables graves de type agitation associés à l'automutilation et aux dommages causés aux autres. Les événements de type agitation comprennent : akathisie, agitation, labilité émotionnelle, hostilité, agressivité, dépersonnalisation. Dans certains cas, les événements se sont produits dans les semaines suivant le début du traitement.

Une surveillance clinique rigoureuse des idées suicidaires ou d'autres indicateurs de potentiel de comportement suicidaire est conseillée chez les patients de tous âges. Cela comprend la surveillance des changements émotionnels et comportementaux de type agitation.

*Une méta-analyse de la FDA d'essais cliniques contrôlés par placebo sur des antidépresseurs chez des patients adultes âgés de 18 à 24 ans souffrant de troubles psychiatriques a montré un risque accru de comportements suicidaires avec les antidépresseurs par rapport au placebo.*

### **Symptômes d'arrêt**

Les événements indésirables sont fréquents lorsqu'une dose d'ISRS est réduite et que le traitement est interrompu, en particulier si l'arrêt est brutal. Lors de l'arrêt du traitement, les patients doivent être surveillés afin de détecter tout symptôme susceptible d'être associé à l'arrêt du traitement (par exemple, étourdissements, rêves anormaux, troubles sensoriels [y compris paresthésies et sensations de choc électrique], agitation, anxiété, indifférence émotionnelle, troubles de la concentration, céphalées, migraine, tremblements), nausées, vomissements et transpiration) ou d'autres symptômes pouvant avoir une signification clinique (voir [8.2 Effets indésirables des essais cliniques](#)). Une réduction progressive de la posologie sur plusieurs semaines, plutôt qu'un arrêt brutal, est recommandée dans la mesure du possible. Si des symptômes intolérables surviennent après une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, la titration de la dose doit être gérée en fonction de la réponse clinique du patient (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Effets indésirables après l'arrêt du traitement \(ou réduction de la dose\)](#) et [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, arrêt du traitement par escitalopram](#)).

### **Traitement à l' Oxalate d'escitalopram pendant la grossesse - Effets sur les nouveau-nés**

Dans des études sur la reproduction animale, il a été démontré que l'escitalopram a des effets indésirables sur le développement embryonnaire/fœtal et postnatal, lorsqu'il est administré à des doses supérieures aux doses thérapeutiques humaines (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité pour la reproduction et le développement](#)). Il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes; par conséquent, TARO-ESCITALOPRAM ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la patiente justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Les rapports post-commercialisation indiquent que certains nouveau-nés exposés à des ISRS tels que l' oxalate d'escitalopram et d'autres antidépresseurs à la fin du troisième trimestre ont développé des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance

respiratoire et une alimentation par sonde. De telles complications peuvent survenir immédiatement après l'accouchement. Lors du traitement d'une femme enceinte par l'escitalopram au cours du troisième trimestre, le médecin doit soigneusement évaluer les risques et bénéfices potentiels du traitement (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Allaitement](#)).

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Pour les données animales, voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Génotoxicité et cancérogénicité](#).

### **Cardiovasculaire**

#### ***Patients atteints de maladie cardiaque***

Ni l'oxalate d'escitalopram ni le citalopram racémique n'ont été systématiquement évalués chez les patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie instable. Les patients présentant ces diagnostics étaient généralement exclus des essais cliniques lors de l'évaluation préalable à la commercialisation du médicament. Comme d'autres ISRS, y compris le citalopram racémique, l'oxalate d'escitalopram provoque une diminution statistiquement significative mais cliniquement sans importance de la fréquence cardiaque. Chez les patients < 60 ans, la décr moyenne la facilité avec l'oxalate d'escitalopram était d'environ 2,3 bpm, tandis que chez les patients ≥ 60 ans, la diminution moyenne était d'environ 0,6 bpm (voir [8.2 Effets indésirables des essais cliniques, Paramètres cardiovasculaires](#)). Par conséquent, la prudence s'impose lorsque TARO-ESCITALOPRAM est instauré chez des patients dont la fréquence cardiaque est déjà lente.

#### ***Allongement de l'intervalle QT***

Il a été démontré que l'escitalopram provoquait un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT (voir également [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [8.5 Effets indésirables post-commercialisation, Troubles cardiaques](#) ; et [9.4 Interactions médicament-médicament, Allongement de l'intervalle QT](#)).

### **Conduire et utiliser des machines**

Dans une étude menée auprès de volontaires sains, le citalopram racémique n'a pas altéré la fonction cognitive ni les performances psychomotrices. Cependant, les médicaments psychotropes peuvent altérer le jugement, la réflexion ou la motricité. Par conséquent, les patients doivent être mis en garde contre la conduite d'une voiture ou l'utilisation de machines dangereuses jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que TARO-ESCITALOPRAM ne leur cause pas d'effets indésirables.

### **Endocrine et Métabolisme**

## ***Patients diabétiques***

Ni l'oxalate d'escitalopram ni le citalopram racémique n'ont été systématiquement évalués chez les patients diabétiques ; dans le cas du citalopram racémique, le diabète constituait un critère d'exclusion. De rares événements d'hypoglycémie ont été rapportés avec le citalopram racémique. Le traitement par un ISRS chez les patients diabétiques peut altérer le contrôle glycémique (hypoglycémie et hyperglycémie).

TARO-ESCITALOPRAM doit être utilisé avec prudence chez les patients diabétiques prenant de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux.

## **Hématologique**

### ***Saignement anormal***

Les ISRS et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), y compris l'oxalate d'escitalopram, peuvent augmenter le risque d'événements hémorragiques en provoquant une agrégation plaquettaire anormale. L'utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique (AAS), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine et d'autres anticoagulants peut augmenter le risque. Des rapports de cas et des études épidémiologiques (cas-témoins et conception de cohorte) ont démontré une association entre l'utilisation de médicaments qui interfèrent avec la recapture de la sérotonine et la survenue d'hémorragies gastro-intestinales. Les événements hémorragiques liés à l'utilisation des ISRS et des IRSN vont des ecchymoses, des hématomes, des épistaxis et des pétéchies aux hémorragies potentiellement mortelles.

Les ISRS/IRSN, y compris TARO-ESCITALOPRAM, peuvent augmenter le risque d'hémorragie post-partum (voir [7.1 Populations particulières](#), [7.1.1 Femmes enceintes, Complications après une exposition aux ISRS à la fin du troisième trimestre](#)).

Les patients doivent être avertis du risque de saignement associé à l'utilisation concomitante de TARO-ESCITALOPRAM et d'AINS, d'AAS ou d'autres médicaments affectant la coagulation (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). La prudence est recommandée chez les patients ayant des antécédents de troubles hémorragiques ou de conditions prédisposantes (par exemple, thrombocytopénie).

### ***Hépatique/biliaire/pancréatique***

#### **Insuffisance hépatique**

D'après une étude menée avec l'oxalate d'escitalopram chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, la demi-vie a été environ doublée et l'exposition a été augmentée d'environ deux tiers, par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Par conséquent, l'utilisation de TARO-ESCITALOPRAM chez les patients atteints d'insuffisance

hépatique doit être abordée avec prudence et une posologie plus faible est recommandée (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique](#)). Aucune information n'est disponible sur la pharmacocinétique de l'escitalopram chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Criteria C). TARO-ESCITALOPRAM doit être utilisé avec une prudence accrue chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

## **Musculo-squelettique**

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

Des études épidémiologiques montrent un risque accru de fractures osseuses suite à une exposition à certains antidépresseurs, y compris les ISRS/IRSN. Les risques semblent être plus importants aux stades initiaux du traitement, mais des risques accrus significatifs ont également été observés aux stades ultérieurs du traitement. La possibilité d'une fracture doit être prise en compte dans les soins aux patients traités par TARO-ESCITALOPRAM. Les patients âgés et les patients présentant des facteurs de risque importants de fractures osseuses doivent être informés des éventuels événements indésirables qui augmentent le risque de chute, tels que vertiges et hypotension orthostatique, en particulier aux premiers stades du traitement mais aussi peu après son arrêt. Les données préliminaires d'études observationnelles montrent une association entre les ISRS/IRSN et une faible densité minérale osseuse chez les hommes et les femmes âgés. Jusqu'à ce que de plus amples informations soient disponibles, un effet possible sur la densité minérale osseuse d'un traitement à long terme avec des ISRS/IRSN, y compris TARO-ESCITALOPRAM, ne peut être exclu et pourrait être une préoccupation potentielle pour les patients atteints d'ostéoporose ou de facteurs de risque majeurs de fractures osseuses.

## **Neurologique**

### ***Saisies***

L'oxalate d'escitalopram n'a pas été systématiquement évalué chez les patients présentant un trouble convulsif. Ces patients ont été exclus des études cliniques. Dans les essais cliniques avec l'oxalate d'escitalopram, des convulsions ont été rapportées très rarement (2 patients sur 3981) en association avec le traitement par l'escitalopram. A partir des données post-commercialisation, la déclaration des convulsions avec l'oxalate d'escitalopram est comparable à celle des autres antidépresseurs. Comme les autres antidépresseurs, TARO-ESCITALOPRAM doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs. TARO-ESCITALOPRAM doit être interrompu si un patient développe des crises pour la première fois ou s'il y a une augmentation de la fréquence des crises (chez les patients ayant déjà reçu un diagnostic d'épilepsie). Les ISRS doivent être évités chez les patients atteints d'épilepsie instable, et les patients dont l'épilepsie est contrôlée doivent être étroitement surveillés.

## **Toxicité de la sérotonine/syndrome malin des neuroleptiques (SMN)**

À de rares occasions, une toxicité sérotoninergique, également connue sous le nom de syndrome sérotoninergique, a été rapportée avec l'oxalate d'escitalopram, en particulier lors d'une utilisation combinée avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

La toxicité de la sérotonine est caractérisée par une excitation neuromusculaire, une stimulation autonome (par exemple, tachycardie, bouffées vasomotrices) et un état mental altéré (par exemple, anxiété, agitation, hypomanie). Conformément aux critères de Hunter, le diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsqu'en présence d'au moins un agent sérotoninergique, l'un des éléments suivants est observé :

- Clonus spontané
- Clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation ou diaphorèse
- Tremblements et hyperréflexie
- Hypertonie et température corporelle > 38°C et clonus oculaire ou clonus inductible

De rares cas de syndrome malin des neuroleptiques ont également été rapportés avec l'oxalate d'escitalopram, en particulier lors d'une utilisation combinée avec des médicaments neuroleptiques/antipsychotiques. Les manifestations cliniques du syndrome malin des neuroleptiques chevauchent souvent celles de la toxicité de la sérotonine, notamment l'hyperthermie, l'hypertonie, l'altération de l'état mental et l'instabilité autonome. Contrairement à la toxicité de la sérotonine, les patients atteints du syndrome malin des neuroleptiques peuvent présenter une rigidité musculaire « en plomb » ainsi qu'une hyporéflexie.

L'utilisation concomitante TARO-ESCITALOPRAM avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase, y compris le linézolide et le chlorure de méthylthionium (bleu de méthylène), est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). TARO-ESCITALOPRAM doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant d'autres médicaments sérotoninergiques ou des antipsychotiques/neuroleptiques. Si un traitement concomitant par TARO-ESCITALOPRAM et d'autres médicaments sérotoninergiques et/ou antipsychotiques/neuroleptiques est cliniquement justifié, une surveillance attentive du patient est conseillée, en particulier lors de l'initiation du traitement et des augmentations de dose (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). La toxicité de la sérotonine et le syndrome malin des neuroleptiques peuvent entraîner des affections potentiellement mortelles. Si une toxicité sérotoninergique ou un syndrome malin des neuroleptiques est suspecté, l'arrêt de TARO-ESCITALOPRAM doit être envisagé.

## **Ophthalmologique**

### ***Glaucome à angle fermé***

Comme les autres antidépresseurs, TARO-ESCITALOPRAM peut provoquer une mydriase, qui peut déclencher une attaque à angle fermé chez un patient dont les angles oculaires sont

anatomiquement étroits. Les prestataires de soins de santé doivent informer les patients de consulter immédiatement un médecin s'ils ressentent une douleur oculaire, des changements dans la vision ou un gonflement ou une rougeur dans ou autour de l'œil.

## **Psychiatrique**

### ***Suicide/pensées suicidaires et aggravation clinique***

La dépression est associée à un risque accru de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements liés au suicide). Ce risque persiste jusqu'à ce qu'une rémission significative se produise. Étant donné que l'amélioration peut ne pas se produire au cours des premières semaines ou plus du traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à ce qu'une telle amélioration se produise. Selon l'expérience clinique générale, le risque de suicide peut augmenter dans les premiers stades de la guérison. Par conséquent, les patients à haut risque doivent être étroitement surveillés tout au long du traitement en tenant compte de la nécessité éventuelle d'une hospitalisation. Afin de minimiser les risques de surdosage, la prescription d'escitalopram doit être rédigée pour la plus petite quantité de médicament compatible avec une bonne prise en charge du patient.

D'autres affections psychiatriques pour lesquelles TARO-ESCITALOPRAM est prescrit peuvent également être associées à un risque accru d'événements liés au suicide. De plus, ces conditions peuvent être comorbides avec un trouble dépressif majeur. Les mêmes précautions observées lors du traitement de patients présentant un trouble dépressif majeur doivent donc être observées lors du traitement de patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents d'événements liés au suicide, ou ceux présentant un degré important d'idées suicidaires avant le début du traitement, sont connus pour être plus à risque de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide, et doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant le traitement. Une surveillance étroite des patients et en particulier de ceux à haut risque doit accompagner le traitement médicamenteux, en particulier au début du traitement et après les changements de dose.

Les patients (et les soignants des patients) doivent être avertis de la nécessité de surveiller toute aggravation clinique, comportement ou pensées suicidaires et changements inhabituels de comportement et de consulter immédiatement un médecin si ces symptômes se présentent ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association potentielle avec changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation](#)).

### ***UN activation de la manie/hypomanie***

Dans les essais contrôlés par placebo sur l'oxalate d'escitalopram, l'activation de la manie/hypomanie a été rapportée chez un patient sur n = 715, traité par l'oxalate d'escitalopram et chez aucun des n = 592 patients traités par placebo. L'activation de la manie/hypomanie a également été rapportée chez une petite proportion de patients traités



avec du citalopram racémique et avec d'autres antidépresseurs commercialisés. Comme les autres antidépresseurs, TARO-ESCITALOPRAM doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de manie/hypomanie.

Un épisode dépressif majeur peut être la présentation initiale d'un trouble bipolaire. Les patients atteints de trouble bipolaire peuvent être exposés à un risque accru d'épisodes maniaques lorsqu'ils sont traités avec des antidépresseurs seuls. Par conséquent, la décision d'initier un traitement symptomatique de la dépression ne doit être prise qu'après que les patients ont été évalués de manière adéquate pour déterminer s'ils présentent un risque de trouble bipolaire.

### ***Thérapie électroconvulsive (ECT)***

L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation concomitante d'escitalopram ou de citalopram racémique et d'ECT n'ont pas été étudiées et, par conséquent, la prudence est recommandée.

## **Rénal**

### ***Hyponatrémie***

Comme avec d'autres antidépresseurs, des cas d'hyponatrémie et de SIADH (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) ont été rapportés avec l'escitalopram et le citalopram racémique comme événement indésirable rare. La majorité de ces événements sont survenus chez des personnes âgées, certains chez des patients prenant des diurétiques ou qui présentaient une hypovolémie. Les patientes âgées en particulier semblent constituer un groupe à risque. La prudence s'impose chez les patients à risque, tels que les personnes âgées ou les patients atteints de cirrhose, ou en cas d'utilisation en association avec d'autres médicaments susceptibles de provoquer une hyponatrémie.

### ***Insuffisance rénale***

Aucune information n'est disponible sur les effets pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de l'escitalopram chez les patients insuffisants rénaux. D'après les informations disponibles sur le citalopram racémique, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Étant donné qu'aucune information n'est disponible sur les effets pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de l'escitalopram ou du citalopram racémique chez les patients dont la fonction rénale est sévèrement réduite (clairance de la créatinine < 30 mL/min), TARO-ESCITALOPRAM doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, insuffisance rénale](#)).

## **Santé reproductive : potentiel féminin et masculin**

- **La fertilité**

## **Fertilité masculine :**

Des données animales ont montré que certains ISRS peuvent affecter la qualité du sperme (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie reproductive et développementale, Fertilité masculine](#)). Des rapports de cas humains avec certains ISRS ont montré qu'un effet sur la qualité du sperme est réversible. L'impact sur la fertilité humaine n'a pas été observé.

- **Fonction**

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) peuvent provoquer des symptômes de dysfonctionnement sexuel. Les patients doivent être informés qu'il y a eu des rapports de dysfonctionnement sexuel de longue durée où les symptômes ont persisté malgré l'arrêt des ISRS. Voir [8.2 Effets indésirables des essais cliniques, Dysfonction sexuelle masculine et féminine avec les ISRS](#).

- **Risque tératogène**

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie reproductive et développementale](#).

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

##### **Femmes enceintes et nouveau-nés :**

TARO-ESCITALOPRAM ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que les avantages potentiels pour la patiente ne l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

##### **Complications suite à une exposition aux ISRS à la fin du troisième trimestre :**

Les nouveau-nés doivent être surveillés si l'utilisation de TARO-ESCITALOPRAM par la mère se poursuit jusqu'aux derniers stades de la grossesse, en particulier au cours du troisième trimestre. Si TARO-ESCITALOPRAM est utilisé jusqu'à la naissance ou peu de temps avant, des effets de sevrage chez le nouveau-né sont possibles. Les rapports post-commercialisation indiquent que certains nouveau-nés exposés à des ISRS tels que l'oxalate d'escitalopram et d'autres antidépresseurs à la fin du troisième trimestre ont développé des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde. De telles complications peuvent survenir immédiatement après l'accouchement. Les signes cliniques rapportés incluent détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, difficulté à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperréflexie, tremblements, nervosité, irritabilité, léthargie, pleurs constants, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes pourraient être dus soit à des effets de sevrage, soit à une activité sérotoninergique excessive. Dans la majorité des cas, ces complications commencent immédiatement ou peu (<24 heures) après l'accouchement. Il convient de noter que, dans certains cas, le tableau clinique correspond à un syndrome

sérotoninergique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système neurologique, Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques \(SMN\)](#)).

Lorsqu'il traite une femme enceinte avec TARO-ESCITALOPRAM au cours du troisième trimestre, le médecin doit évaluer attentivement les risques et les avantages potentiels du traitement.

#### **Risque de PPHN et exposition aux ISRS :**

Etudes épidémiologiques sur l'hyper pulmonaire persistante tension du nouveau-né (PPHN) ont montré que l'utilisation d'ISRS (dont l'oxalate d'escitalopram) pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, était associée à un risque accru de PPHN. L'HPPN survient chez 1 à 2 pour 1 000 naissances vivantes dans la population générale et est associée à une morbidité et une mortalité néonatales substantielles. Dans une étude cas-témoin rétrospective portant sur 377 femmes dont les nourrissons sont nés avec une HPPN et 836 femmes dont les nourrissons sont nés en bonne santé, le risque de développer une HPPN était environ six fois plus élevé pour les nourrissons exposés aux ISRS après la 20<sup>e</sup> semaine de gestation par rapport aux nourrissons qui n'avaient pas été exposés aux antidépresseurs pendant la grossesse (rapport de cotes 6,1, IC à 95 % 2,2-16,8). Une étude utilisant les données du registre médical suédois des naissances pour 831 324 nourrissons nés entre 1997 et 2005 a révélé un risque accru d'HPPN d'environ 2 fois associé à l'utilisation maternelle d'ISRS signalée par la patiente au cours du premier trimestre de la grossesse (rapport de risque 2,4, 95 % IC 1,2-4,3), et un risque accru de PPHN d'environ 4 fois associé à une combinaison d'utilisation maternelle d'ISRS rapportée par la patiente au cours du premier trimestre et d'une prescription prénatale d'ISRS en fin de grossesse (rapport de risque 3,6, IC à 95 % 1.2-8.3).

Les données d'observation indiquent un risque accru (moins de 2 fois) d'hémorragie post-partum suite à une exposition aux ISRS/IRSN au cours du mois précédant la naissance (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Saignements anormaux](#)).

#### **7.1.2 Allaitement**

Aucune étude avec l'oxalate d'escitalopram n'a été réalisée chez les mères allaitantes, mais on sait que le citalopram racémique est excrété dans le lait maternel et on s'attend à ce que l'escitalopram soit également excrété dans le lait maternel. TARO-ESCITALOPRAM ne doit pas être administré aux mères qui allaitent à moins que les bienfaits escomptés pour la patiente ne l'emportent sur les risques possibles pour l'enfant; auquel cas le nourrisson doit être étroitement surveillé.

#### **7.1.3 Pédiatrie**

**Pédiatrie (< 18 ans) :** TARO-ESCITALOPRAM n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association potentielle avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation](#)).

#### 7.1.4 Gériatrie

**Gériatrie (≥ 65 ans) :** Environ 5 % des 715 patients traités par l'oxalate d'escitalopram dans les essais cliniques sur le trouble dépressif étaient âgés de 60 ans ou plus; les patients âgés de ces essais ont reçu des doses quotidiennes comprises entre 10 et 20 mg. Aucune différence globale significative en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes, mais le nombre de patients âgés traités était insuffisant pour évaluer de manière adéquate les réponses différentielles. Une plus grande sensibilité de certaines personnes âgées aux effets de l'escitalopram ne peut être exclue. Dans une étude pharmacocinétique à doses multiples, l'aire sous la courbe (ASC) et la demi-vie de l'escitalopram ont augmenté d'environ 50 % à l'état d'équilibre chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes. Par conséquent, les patients âgés doivent recevoir des doses plus faibles et une dose maximale plus faible (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et affections particulières, Gériatrie](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Gériatrie](#)).

### 8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES

#### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les informations sur les effets indésirables de l'oxalate d'escitalopram ont été recueillies auprès de 715 patients atteints de trouble dépressif majeur (TDM) qui ont été exposés à l'oxalate d'escitalopram et de 592 patients qui ont été exposés à un placebo dans des essais en double aveugle contrôlés par placebo. Au cours des essais cliniques, tous les groupes de traitement étaient comparables en termes de sexe, d'âge et de race. L'âge moyen des patients était de 41 ans (18 à 76 ans). Parmi ces patients, environ 66 % étaient des femmes et 34 % étaient des hommes.

Les informations sur les effets indésirables de l'oxalate d'escitalopram chez les patients atteints de trouble anxieux généralisé (TAG) ont été recueillies auprès de 832 patients exposés à l'oxalate d'escitalopram et de 566 patients exposés au placebo dans des essais en double aveugle contrôlés par placebo de 8 à 12 semaines. Un total de 187 patients exposés à l'escitalopram et 188 patients exposés au placebo dans une phase en double aveugle de 24 à 76 semaines d'un essai à long terme contrôlé par placebo ont également été inclus. Les caractéristiques démographiques de la population des essais cliniques sur le TAG étaient similaires à la population de patients inclus dans les essais cliniques sur le TDM.

Les informations sur les effets indésirables de l'oxalate d'escitalopram chez les patients atteints de trouble obsessionnel-compulsif (TOC) ont été recueillies à partir de deux études avec des périodes de traitement en double aveugle contrôlées par placebo allant jusqu'à 24 semaines. Dans la première étude, un total de 227 patients ont été exposés à l'oxalate d'escitalopram et 114 patients ont été exposés à un placebo dans le cadre d'un essai à dose fixe en double aveugle, contrôlé par placebo, d'une durée de 24 semaines avec des évaluations aux semaines 12 et 24. Dans la seconde étude, 322 patients qui avaient initialement répondu à un traitement ouvert de 16 semaines à l'oxalate d'escitalopram ont ensuite été randomisés pour recevoir un

traitement en double aveugle par escitalopram (n = 164) ou un placebo (n = 158) pendant 24 semaines maximum. Au total, 391 patients ont été exposés à l'oxalate d'escitalopram et 272 patients ont été exposés à un placebo dans ces deux études à long terme. L'âge moyen des patients atteints de TOC inclus dans les essais était d'environ 36 à 38 ans (allant de 18 à 67 ans). Un essai incluait des proportions similaires d'hommes et de femmes et l'autre essai avait une proportion légèrement plus élevée de femmes que d'hommes (57 % de femmes et 43 % d'hommes).

### **Événements indésirables observés dans les essais contrôlés**

#### **Événements indésirables associés à l'arrêt du traitement**

D'après les études de phase III à court terme (8 semaines) contrôlées contre placebo menées chez des patients souffrant de TDM, l'incidence des arrêts de traitement a été de : 17,3 % (124/715) sous oxalate d'escitalopram, 15,7 % (64/408) sous citalopram et 16,4 % (97/592) sous placebo. L'arrêt en raison d'événements indésirables a été plus fréquent dans les groupes de traitement actif (5,9 % dans l'oxalate d'escitalopram et 5,4 % dans le citalopram) que dans le groupe placebo (2,2 %). Les événements qui ont été associés à l'arrêt de l'oxalate d'escitalopram chez 1 % ou plus des patients à un taux au moins deux fois supérieur à celui du placebo étaient les suivants : nausées (1,5 % contre 0,2 %) et échec de l'éjaculation (1,8 % contre 0,0 % des hommes). les patients).

Parmi les 832 patients atteints de TAG qui ont reçu de l'oxalate d'escitalopram à raison de 10 à 20 mg/jour dans des essais contrôlés par placebo, 7,8 % ont arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable, contre 3,2 % des 566 patients recevant le placebo. Les événements indésirables qui ont été associés à l'arrêt d'au moins 1 % des patients traités par oxalate d'escitalopram, et pour lesquels le taux était supérieur au taux de placebo, ont été : étourdissements (1,2 % contre 0,2 %), fatigue (1,1 % contre 0,2 %) et des nausées (1,8 % contre 0,2 %).

Au cours des 12 premières semaines de traitement dans l'essai contrôlé par placebo de 24 semaines, l'arrêt du traitement en raison d'événements indésirables a été signalé chez 9 % et 11 % des 227 patients atteints de TOC qui ont été traités avec 10 mg/jour ou 20 mg/jour d'escitalopram oxalate, respectivement, comparativement à 5 % des 114 patients recevant le placebo. Tous les patients qui ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables dans les groupes oxalate d'escitalopram l'ont fait au cours des 12 premières semaines. Huit pour cent des patients recevant le placebo ont interrompu le traitement en raison d'un événement indésirable au cours de la période de 24 semaines. Les événements indésirables qui ont été associés à l'arrêt d'au moins 1 % des patients traités par l'oxalate d'escitalopram, et pour lesquels le taux était supérieur au taux de placebo, ont été : nausées (1,8 % contre 0,0 %), insomnie (1,8 % contre 0,9 %), et la dysfonction érectile (1,1 % contre 0,0 %).

#### **Événements indésirables les plus fréquents**

Les événements indésirables survenus chez les patients traités par l'escitalopram au cours des essais à court terme contrôlés par placebo avec une incidence supérieure ou égale à 10 % étaient les suivants : maux de tête et nausées. L'incidence des maux de tête était plus élevée dans le groupe placebo, ce qui suggère qu'il s'agit d'un symptôme non spécifique lié à l'affection sous-jacente ou à l'administration du traitement. La prévalence ponctuelle des nausées a augmenté au cours de la première semaine (comme prévu avec un ISRS), puis a diminué pour se rapprocher des niveaux du placebo à la fin des études.

## 8.2 Effets indésirables des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions bien précises. Les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques ; par conséquent, peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables issues des essais cliniques sont utiles pour identifier les événements indésirables liés aux médicaments et pour estimer les taux.

### Trouble dépressif majeur

Le tableau 2 énumère l'incidence des événements indésirables liés au traitement survenus chez 715 patients déprimés ayant reçu de l'oxalate d'escitalopram à des doses allant de 10 à 20 mg/jour dans des essais contrôlés par placebo d'une durée allant jusqu'à 8 semaines. Les événements inclus sont ceux survenant chez au moins 1 % des patients traités par l'oxalate d'escitalopram et pour lesquels l'incidence chez les patients traités par l'oxalate d'escitalopram était supérieure à l'incidence chez les patients traités par placebo. Les événements indésirables signalés ont été classés à l'aide du Dictionnaire médical des activités réglementaires (MedDRA), version 9.1.

**Tableau 2 – Incidence des effets indésirables survenus pendant le traitement\* au cours des études cliniques comparatives avec placebo sur le trouble dépressif majeur**

Appareil ou système Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Oxalate d'escitalopram (n = 715)	Placebo (n = 592)
Troubles cardiaques Palpitations	1,4	1,2
Troubles otiques et labyrinthiques Vertige	1,4	0,8

Appareil ou système Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Oxalate d'escitalopram (n = 715)	Placebo (n = 592)
Troubles digestifs		
Nausées	15,2	8,1
Diarrhée	8,4	5,2
Sécheresse buccale	6,6	4,6
Constipation	3,5	1,2
Dyspepsie	3,1	2,9
Douleurs abdominales hautes	1,5	0,8
Gêne gastrique	1,1	0,3
Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration		
Fatigue	4,9	2,7
Pyrexie	1,1	0
Infections et infestations		
Rhino-pharyngite	4,6	3,4
Grippe (influenza)	4,3	4,1
Sinusite	2,1	1,9
Gastro-entérite	1,8	0,7
Herpes simplex	1,3	0,3
Investigations		
Gain pondéral	1,8	1,5
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	2,4	0,7
Augmentation de l'appétit	1,7	1,4
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
Arthralgies	1,4	0,5
Douleurs dans un membre	1,4	0,8
Système nerveux		
Étourdissements	6,3	3,6
Somnolence	4,1	1,2
Sédation Migraine	2,4	0,7
Tremblements	1,5	1,5
Léthargie	1,5	0,7
Paresthésies	1,0	0,2
Céphalées associées à une sinusite	1,0	0,7
	1,0	0,3

Appareil ou système Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Oxalate d'escitalopram (n = 715)	Placebo (n = 592)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	8,2	3,6
Anxiété	2,2	2,0
Diminution de la libido	2,1	0,3
Anorgasmie	1,8	0,2
Rêves inhabituels	1,3	0,8
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Douleurs pharyngo-laryngées	2,1	1,0
Bâillements	1,5	0,2
Troubles de la peau et des tissus sous- cutanés Hyperhidrose		
Sueurs nocturnes	3,4	1,4
Éruption cutanée	1,7	0,3
	1,0	0,8
Troubles vasculaires		
Bouffée vasomotrice <sup>2</sup>	2,2	0,0
Bouffée vasomotrice <sup>1</sup>	1,0	0,7
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires		
Retard de l'éjaculation <sup>2</sup>	3,6	0,0
Absence d'éjaculation <sup>2</sup>	2,7	0,0
Dysfonction érectile <sup>2</sup>	2,7	0,0
Trouble de l'éjaculation <sup>2</sup>	1,3	0,0
*Les effets indésirables inclus sont ceux qui sont survenus chez au moins 1% des sujets traités par l'escitalopram et dont l'incidence était plus élevée que celle du groupe placebo. <sup>1</sup> Dénominateur utilisé : femmes seulement (n = 490 pour l'escitalopram; n = 404 pour le placebo). <sup>2</sup> Dénominateur utilisé : hommes seulement (n = 225 pour l'escitalopram; n = 188 pour le placebo).		

Les événements suivants ont eu une incidence plus élevée dans le groupe placebo par rapport au groupe oxalate d'escitalopram : vomissements, douleurs abdominales, flatulences, infection des voies respiratoires supérieures, bronchite, dorsalgie, cervicalgie, céphalée.

Les effets indésirables observés avec l'oxalate d'escitalopram sont en général légers et transitoires. Ils sont plus fréquents au cours de la première et/ou de la deuxième semaine de traitement et diminuent généralement en intensité et en fréquence avec la poursuite du traitement et n'entraînent généralement pas l'arrêt du traitement.



Dans un essai clinique impliquant des patients atteints de TDM qui a comparé des doses fixes d'escitalopram (10 mg/jour et 20 mg/jour) à un placebo, les événements indésirables les plus fréquents survenus chez les patients traités par l'escitalopram sont présentés dans le tableau 3.

**Tableau 3 – Incidence des effets indésirables courants<sup>1</sup> chez les patients atteints du trouble dépressif majeur, Étude MD-01**

Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable		
	Placebo (n = 122)	Oxalate d'escitalopram 10 mg/jour (n = 119)	Oxalate d'escitalopram 20 mg/jour (n = 125)
Diarrhée	7,4	10,1	14,4
Nausées	6,6	22,7	13,6
Insomnie	1,6	10,9	11,2
Sécheresse buccale	7,4	10,9	9,6
Étourdissements	3,3	10,1	9,6
Absence d'éjaculation	0,0	0,0	7,3
Rhino-pharyngite	1,6	5,0	7,2
Constipation Dyspepsie	1,6	2,5	5,6
Douleurs pharyngo- laryngées	1,6	5,9	4,0
	0,0	5,9	1,6

<sup>1</sup> Effets indésirables dont l'incidence était d'au moins 5 % dans l'un ou l'autre groupe d'escitalopram (10 mg/jour ou 20 mg/jour) et dont l'incidence était plus élevée que dans le groupe placebo.

### Dysfonction sexuelle masculine et féminine avec les ISRS

Alors que la dysfonction sexuelle fait souvent partie de la dépression et d'autres troubles psychiatriques, il existe de plus en plus de preuves que le traitement avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) peut induire des effets secondaires sexuels. De plus, il y a eu des rapports de dysfonctionnement sexuel de longue durée où ces symptômes ont persisté malgré l'arrêt des ISRS. Il s'agit d'un domaine difficile à étudier car les patients peuvent ne pas signaler spontanément des symptômes de cette nature et, par conséquent, on pense que les effets secondaires sexuels des ISRS peuvent être sous-estimés.

Le tableau 4 montre les taux d'incidence des effets secondaires sexuels chez les patients atteints de TDM dans des essais à court terme contrôlés par placebo.

**Tableau 4 – Incidence des dysfonctions sexuelles lors des études cliniques comparatives avec placebo sur le trouble dépressif majeur**

	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable
--	---

<b>Effet indésirable</b>	<b>Oxalate d'escitalopram (n = 715)</b>	<b>Placebo (n = 592)</b>
Diminution de la libido	2,1	0,3
Anorgasmie	1,8	0,2
<u>Chezheshommes</u> <u>seulement</u>		
Retard de l'éjaculation	3,6	0,0
Absence d'éjaculation	2,7	0,0
Dysfonction érectile Trouble de l'éjaculation	2,7	0,0
	1,3	0,0

### **Désordre anxieux généralisé**

Le tableau 5 énumère l'incidence des événements indésirables liés au traitement survenus chez les

832 patients ayant reçu de l'oxalate d'escitalopram dans le cadre d'essais contrôlés par placebo d'une durée maximale de 8 à 12 semaines. Les événements inclus sont ceux survenant chez au moins 1 % des patients traités par l'oxalate d'escitalopram et pour lesquels l'incidence chez les patients traités par l'oxalate d'escitalopram était supérieure à l'incidence chez les patients traités par placebo. Les événements indésirables signalés ont été classés à l'aide de MedDRA, version 9.1.

Les effets indésirables les plus fréquents survenus chez les patients traités par l'oxalate d'escitalopram au cours des essais à court terme contrôlés par placebo avec une incidence supérieure ou égale à 10 % ont été : nausées, céphalées et insomnie.

**Tableau 5 – Incidence des événements indésirables survenus pendant le traitement\* dans les essais cliniques contrôlés par placebo pour le trouble anxieux généralisé (8 à 12 semaines)**

<b>Appareil ou système Effet indésirable</b>	<b>Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable</b>	
	<b>Oxalate d'escitalopram (n = 832)</b>	<b>Placebo (n = 566)</b>
Troubles cardiaques		
Palpitations	1,3	0,4
Tachycardie	1,3	0,7
Troubles otiques et labyrinthiques		
Acouphènes	1,1	0,7
Vertige	1,0	0,2

Appareil ou système Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Oxalate d'escitalopram (n = 832)	Placebo (n = 566)
Troubles digestifs		
Nausées	19,4	9,0
Diarrhée	9,6	5,8
Sécheresse buccale	7,3	4,6
Constipation	3,7	3,5
Vomissements	2,8	1,4
Douleurs abdominales hautes	2,2	1,2
Flatulence	1,6	0,9
Odontalgies	1,3	0,0
Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration		
Fatigue	9,9	2,7
Irritabilité	1,9	0,9
Frissons	1,2	0,0
Infections et infestations		
Rhino-pharyngite	5,3	5,0
Sinusite	1,8	1,8
Gastro-entérite	1,3	1,2
Investigations		
Gain pondéral	1,1	0,9
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	2,5	0,7
Anorexie	1,2	0,2
Augmentation de l'appétit	1,0	0,9
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
Dorsalgies	3,0	2,5
Myalgies	1,9	0,7
Douleurs dans un membre	1,3	0,7
Cervicalgies	1,2	0,9
Douleurs à l'épaule	1,0	0,7
Troubles du système nerveux		
Céphalées	23,7	18,6
Étourdissements	7,9	5,6
Somnolence	7,6	5,5
Paresthésies	2,2	1,1
Sédation	2,2	0,2
Léthargie	1,6	0,4

Appareil ou système Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Oxalate d'escitalopram (n = 832)	Placebo (n = 566)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	10,1	3,7
Diminution de la libido	3,6	2,1
Anorgasmie	2,8	0,4
Rêves inhabituels	1,8	0,9
Perte de la libido	1,6	0,0
Orgasme inhabituel	1,6	0,0
Cauchemar	1,3	0,7
Instabilité psychomotrice	1,3	0,0
Dépression	1,2	1,2
Trouble du sommeil	1,0	0,5
Troubles rénaux et urinaires		
Pollakiurie	1,2	0,4
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires		
Retard de l'éjaculation <sup>1</sup>	5,6	0,8
Dysfonction érectile <sup>1</sup>	1,9	0,4
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Bâillements	2,3	0,4
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Hyperhidrose	4,7	1,2
Sueurs nocturnes	1,1	0,2
Prurit	1,0	0,9
*Les effets indésirables inclus sont ceux qui sont survenus chez au moins 1 % des sujets traités par l'oxalate d'escitalopram et dont l'incidence était plus élevée que celle du groupe placebo. <sup>1</sup> Dénominateur utilisé : hommes seulement (n = 324 pour l'oxalate d'escitalopram; n = 241 pour le placebo).		

Les événements suivants ont eu une incidence plus élevée dans le groupe placebo par rapport au groupe oxalate d'escitalopram : dyspepsie, douleurs abdominales, infection des voies respiratoires supérieures, grippe, anxiété, dysménorrhée, douleur pharyngolaryngée, congestion des sinus.

En général, le profil d'innocuité était similaire dans l'étude contrôlée par placebo à long terme (24 à 76 semaines) par rapport aux essais à court terme (8 à 12 semaines).

Dans un essai clinique de patients atteints de TAG comparant 10 mg/jour et 20 mg/jour d'escitalopram à un placebo, les événements indésirables les plus fréquents survenus chez les

patients traités par l'oxalate d'escitalopram sont présentés dans le tableau 6.

**Tableau 6 – Incidence des événements indésirables courants<sup>1</sup> pour le trouble d'anxiété généralisée, étude 998151**

Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable		
	Placebo (n = 139)	Oxalate d'escitalopram 10 mg/jour (n = 136)	Oxalate d'escitalopram 20 mg/jour (n = 133)
Nausées	12,9	22,1	23,3
Fatigue	4,3	11,0	17,3
Étourdissements	5,8	13,2	13,5
Diarrhée	4,3	11,8	10,5
Insomnie	2,9	12,5	10,5
Hyperhidrose	2,9	9,6	9,0
Retard de l'éjaculation	0,0	6,7	7,3
Sécheresse buccale	2,2	6,6	6,8
Somnolence	2,9	3,7	6,8
Bâillements	0,0	0,7	5,3

<sup>1</sup> Effets indésirables dont l'incidence était d'au moins 5 % dans l'un ou l'autre groupe oxalate d'escitalopram (10 mg/jour ou 20 mg/jour) et dont l'incidence était plus élevée que dans le groupe placebo.

### Trouble obsessionnel compulsif

Le tableau 7 énumère l'incidence des événements indésirables liés au traitement survenus chez 227 patients ayant reçu de l'oxalate d'escitalopram au cours des 12 premières semaines d'un essai contrôlé par placebo de 24 semaines. Les événements inclus sont ceux survenant chez au moins 1 % des patients traités par l'oxalate d'escitalopram et pour lesquels l'incidence chez les patients traités par l'oxalate d'escitalopram était supérieure à l'incidence chez les patients traités par placebo. Les événements indésirables signalés ont été classés à l'aide de MedDRA, version 9.1.

Les événements indésirables les plus fréquents survenus chez les patients traités par l'oxalate d'escitalopram au cours des essais à court terme contrôlés par placebo avec une incidence supérieure ou égale à 10 % ont été : maux de tête, nausées et fatigue.

**Tableau 7 – Incidence des effets indésirables survenus pendant le traitement\* au cours d'une étude clinique comparative avec placebo sur le trouble obsessionnel- compulsif (12 premières semaines d'une étude de 24 semaines)**

Appareil ou système Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Oxalate d'escitalopram (n = 227)	Placebo (n = 114)
Trouble oculaire Perturbation de la vision	1,3	0,0
Troubles digestifs Nausées Diarrhée Sécheresse buccale Constipation Vomissements	23,3 6,6 6,2 2,6 2,6	12,3 4,4 4,4 2,6 0,9
Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration Fatigue Asthénie	14,1 1,3	5,3 0,9
Infections et infestations Rhino-pharyngite Sinusite Rhinite	6,6 2,2 1,3	3,5 0,9 0,0
Investigations Gain pondéral	1,3	0,0
Troubles du métabolisme et de la nutrition Diminution de l'appétit	2,2	0,9
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs Cervicalgies Dorsalgies	1,8 1,3	1,8 0,9
Système nerveux Céphalées Étourdissements Somnolence Tremblements Migraine	19,4 7,9 8,4 3,5 1,3	16,7 5,3 5,3 1,8 0,0
Troubles psychiatriques Diminution de la libido Instabilité psychomotrice Trouble du sommeil Rêves inhabituels	4,8 2,2 1,8 1,3	0,9 0,9 0,9 0,0
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires Retard de l'éjaculation <sup>2</sup> Ménorragie <sup>1</sup>	7,6 1,5	0,0 0,0

Appareil ou système Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Oxalate d'escitalopram (n = 227)	Placebo (n = 114)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux Bâillements	1,8	0,0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés Hyperhidrose	5,7	1,8
Troubles vasculaires Bouffée vasomotrice <sup>1</sup>	1,5	0,0
<p>*Les effets indésirables inclus sont ceux qui sont survenus chez au moins 1 % des sujets traités par l'oxalate d'escitalopram et dont l'incidence était plus élevée que celle du groupe placebo.  <sup>1</sup>Dénominateur utilisé : femmes seulement (n = 135 pour l'oxalate d'escitalopram; n = 63 pour le placebo).  <sup>2</sup>Dénominateur utilisé : hommes seulement (n = 92 pour l'oxalate d'escitalopram; n = 51 pour le placebo).</p>		

Les événements suivants ont eu une incidence plus élevée dans le groupe placebo par rapport au groupe oxalate d'escitalopram : douleurs abdominales hautes, irritabilité, grippe, anorexie, augmentation de l'appétit, insomnie, anxiété, dysfonction érectile.

En général, le profil de sécurité de l'étude contrôlée par placebo à 24 semaines était similaire à celui observé au cours des 12 premières semaines de l'essai.

Dans les deux phases de l'étude à long terme de patients randomisés pour recevoir 24 semaines de traitement en double aveugle par l'oxalate d'escitalopram ou un placebo, après une réponse à un traitement initial de 16 semaines d'oxalate d'escitalopram en ouvert, le profil d'innocuité de l'oxalate d'escitalopram était similaire au profil d'innocuité dans l'essai contrôlé contre placebo mentionné ci-dessus. Les événements indésirables signalés par au moins 2 % des patients après la période en ouvert et au cours des 2 premières semaines après la randomisation ont été : étourdissements (15,8 % placebo vs 0,6 % oxalate d'escitalopram) ; nausées (5,7 % de placebo contre 0,6 % d'oxalate d'escitalopram) ; maux de tête (4,4 % de placebo contre 1,8 % d'oxalate d'escitalopram) ; et insomnie (3,2 % de placebo contre 0,6 % d'oxalate d'escitalopram).

Les événements indésirables les plus fréquents survenus pendant le traitement avec 10 mg/jour et 20 mg/jour d'oxalate d'escitalopram dans cet essai clinique sont présentés dans le tableau 8.

**Tableau 8 – Incidence des effets indésirables courants<sup>1</sup> chez les patients atteints du trouble obsessionnel-compulsif (12 premières semaines d'un essai de 24 semaines, Étude 10205)**

Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable		
	Placebo (n = 114)	Oxalate d'escitalopram 10 mg/jour (n = 113)	Oxalate d'escitalopram 20 mg/jour (n = 114)
Nausées	12,3	19,5	27,2
Fatigue	5,3	11,5	16,7
Somnolence	5,3	6,2	10,5
Retard de l'éjaculation	0,0	4,5	10,4
Diarrhée	4,4	4,4	7,0
Étourdissements	5,3	8,8	7,0
Rhino-pharyngite	3,5	7,1	6,1
Baisse de la libido	0,9	2,7	7,0
Sécheresse buccale	3,5	4,4	5,3
Hyperhidrose	1,8	6,2	5,3

<sup>1</sup> Effets indésirables dont l'incidence était d'au moins 5 % dans l'un ou l'autre groupe oxalate d'escitalopram (10 mg/jour ou 20 mg/jour) et dont l'incidence était plus élevée que dans le groupe placebo.

En général, le profil des événements indésirables survenus chez les patients ayant reçu de l'oxalate d'escitalopram au cours des 24 semaines de l'essai était similaire au profil observé au cours des 12 premières semaines de l'essai.

### Changements de poids

Les patients traités par l'oxalate d'escitalopram dans des essais contrôlés à court terme ne différaient pas des patients traités par placebo en ce qui concerne les modifications cliniquement importantes du poids corporel. Dans un essai clinique randomisé de 24 semaines chez des patients souffrant de trouble d'anxiété sociale, 8,0 % des patients traités par l'oxalate d'escitalopram et 3,2 % des patients traités par placebo ont présenté une prise de poids de 7 % ou plus.

### Paramètres cardiovasculaires

Les groupes oxalate d'escitalopram et placebo chez les patients atteints de TDM et de TAG ont été comparés en ce qui concerne le changement moyen par rapport au départ des signes vitaux (pouls, pression artérielle systolique et tension artérielle diastolique) et l'incidence des patients répondant aux critères de changements potentiellement cliniquement significatifs par rapport au départ dans ces groupes. variables. Les analyses n'ont révélé aucune modification cliniquement importante de la tension artérielle associée au traitement par l'oxalate d'escitalopram. Comme d'autres ISRS, y compris le citalopram racémique, l'oxalate d'escitalopram provoque une diminution statistiquement significative mais cliniquement sans importance de la fréquence cardiaque. Chez les patients TDM < 60 ans, la diminution moyenne



avec l'oxalate d'escitalopram était d'environ 2,3 bpm, tandis que chez les patients  $\geq 60$  ans, la diminution moyenne était d'environ 0,6 bpm.

### **Effets indésirables après arrêt du traitement (ou réduction de la dose)**

Des effets indésirables ont été rapportés lors de l'arrêt des ISRS tels que l'oxalate d'escitalopram (en particulier lorsqu'ils sont brusques), y compris, mais sans s'y limiter, les effets suivants : étourdissements, rêves anormaux, troubles sensoriels (y compris paresthésies et sensations de choc électrique), agitation, anxiété, troubles émotionnels, indifférence, troubles de la concentration, maux de tête, migraine, tremblements, nausées, vomissements et transpiration ou autres symptômes pouvant avoir une signification clinique.

Ces événements sont généralement spontanément résolutifs. Des symptômes associés à l'arrêt du traitement ont été signalés pour d'autres ISRS.

### **Effets indésirables pendant le traitement jusqu'à 44 semaines**

Le profil d'incidence des événements indésirables liés au traitement de l'oxalate d'escitalopram dans une étude à plus long terme chez des patients atteints de TDM consistant en une phase d'observation de rechute contrôlée par placebo de 36 semaines chez les répondants d'une phase de traitement aiguë précédente de 8 semaines était similaire à celui observé dans une étude à court terme -études à terme.

#### **8.2.1 Effets indésirables des essais cliniques – Pédiatrie**

N'est pas applicable.

#### **8.3 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques**

Les événements indésirables associés à l'exposition ont été enregistrés par les investigateurs cliniques en utilisant la terminologie de leur choix. Par conséquent, il n'est pas possible de fournir une estimation significative de la proportion d'individus présentant des événements indésirables sans d'abord regrouper des types similaires d'événements indésirables dans un plus petit nombre de catégories d'événements standardisées. Les événements indésirables signalés ont été classés à l'aide de MedDRA, version 9.1.

Les événements énumérés ci-dessous présentent les événements indésirables liés au traitement signalés au cours du programme de développement clinique de l'oxalate d'escitalopram chez les patients déprimés ( $n = 896$ ), qui comprend un essai clinique à long terme ; chez des patients atteints de TAG inclus dans des essais à court terme (8-12 semaines) ( $n=832$ ) et dans un essai à long terme (24-76 semaines) sur le TAG ( $n=187$ ) ; et chez les patients TOC inclus dans un essai à long terme (24 semaines avec des évaluations à 12 semaines et 24 semaines) ( $n = 227$ ). Sont exclus de cette liste ceux déjà répertoriés dans les tableaux 2 (MDD), 5 (GAD) ou 7 (TOC 12 premières semaines d'un essai de 24 semaines).

Il est important de souligner que, bien que les événements rapportés soient survenus au cours du traitement par l'oxalate d'escitalopram, ils n'en étaient pas nécessairement la cause. Les événements sont classés par système corporel et répertoriés selon les critères suivants : fréquents : événements indésirables survenus à une ou plusieurs reprises chez au moins 1 patient sur 100 ; peu fréquents : événements indésirables survenus chez moins de 1 patient sur 100 mais au moins chez 1 patient sur 1 000 ; rares : événements indésirables survenus chez moins de 1 patient sur 1 000 mais au moins chez 1 patient sur 10 000.

### **Troubles du système sanguin et lymphatique**

*Peu fréquent* : Anémie, lymphadénopathie. *Rare* : Lymphadénite

### **Troubles cardiaques**

*Rare* : Fibrillation auriculaire, bloc ventriculaire auriculaire du premier degré, bradycardie, extrasystoles, myocardite, rythme nodal, bradycardie sinusale.

### **Troubles congénitaux, familiaux et génétiques**

*Rare* : naevus épidermique, syndrome de Gilbert.

### **Troubles de l'oreille et du labyrinthe**

*Peu fréquents* : troubles de l'oreille, douleur à l'oreille, acouphènes. *Rare* : Impaction du cérumen, surdité, maladie de Ménière, mal des transports, perforation de la membrane tympanique.

### **Troubles endocriniens**

*Rare* : goitre, hyperthyroïdie, thyroïdite.

### **Troubles oculaires**

*Peu fréquents* : trouble de l'accommodation, blépharospasme, conjonctivite, sécheresse oculaire, pain, prurit oculaire, mydriase, photopsie, vision floue. *Rare* : Asthénopie, chromatopsie, hémorragie oculaire, irritation oculaire, gonflement oculaire, œdème des paupières, iritis, kératocône, myopie, cécité nocturne, décollement de la rétine, scotome, décollement du vitré.

### **Problèmes gastro-intestinaux**

*Peu fréquents* : gêne abdominale, distension abdominale, maladie de Crohn, dysphagie, entérite, gêne épigastrique, intoxication alimentaire, selles fréquentes, douleur gastro-intestinale, reflux gastro-œsophagien, gastrite, hémorroïdes, sécheresse des lèvres, hémorragie rectale. *Rare* : Fissure anale, colite ulcéreuse, polype colique, éructation, douleur gingivale,

hématomène, hématochézie, iléite, douleur buccale, prurit anal, gastrite par reflux, stomatite, langue à poils noirs, trouble de la langue, trouble dentaire, érosion dentaire.

### **Troubles généraux et conditions au site d'administration**

*Peu fréquents* : Gêne thoracique, douleur thoracique, sensation anormale, sensation de nervosité, syndrome pseudo-grippal, malaise, œdème, œdème périphérique, douleur, soupirs respiratoires, lenteur, soif. Rare : satiété précoce, œdème du visage, sensation de chaleur, faim, gonflement local, diminution de l'état de performance, sensation de circulation sanguine.

### **Troubles du système immunitaire**

*Peu fréquent* : Réaction anaphylactique, allergie à la poussière domestique, hypersensibilité, allergie saisonnière. Rare : œdème allergique.

### **Infections et infestations**

*Peu fréquents* : sinusite aiguë, bronchite aiguë, cystite, otite, infection oculaire, folliculite, infection fongique, infection gastro-intestinale, laryngite, infection pulmonaire, maladie inflammatoire pelvienne (gs = genre spécifique), otite moyenne, pharyngite, pharyngite streptococcique, pneumonie, infection des voies respiratoires, infection cutanée, abcès dentaire, amygdalite, infection dentaire, infection des voies urinaires, candidose vaginale (sg), infection virale, infection virale des voies respiratoires supérieures, infection mycosique vulvo-vaginale (sg). Rare : Appendicite, bronchite virale, anthrax, cellulite, carie dentaire, érysipèle, furoncle, infection génito-urinaire à chlamydia, infection gingivale, impétigo, infection parasitaire, mammite, onychomycose, otite externe, abcès périamygdalien, pyélonéphrite aiguë, éruption pustuleuse, salmonellose, infection staphylococcique, infection streptococcique, trachéite, infection vaginale, varicelle, infection de plaie.

### **Blessures, empoisonnements et complications procédurales**

*Peu fréquents* : morsure d'animal, fracture de la cheville, morsure d'arthropode, contusion, excoriation, chute, blessure, surdosage intentionnel, luxation articulaire, blessure articulaire, entorse articulaire, blessure à un membre, blessure à la bouche, douleur procédurale, accident de la route, lacération cutanée, coup de soleil, thermique brûler. Rare : piqûre d'arthropode, blessure au dos, commotion cérébrale, choc électrique, blessure à l'œil, fracture des os du visage, fracture du pied, blessure ligamentaire, rupture musculaire, blessure au cou, douleur post-traumatique, fracture du radius, fracture des côtes, blessure sportive, blessure dentaire, cubitus fracture, coup de fouet cervical.

### **Enquêtes**

*Peu fréquents* : augmentation de la glycémie, augmentation de la tension artérielle, augmentation de la température corporelle, augmentation de la fréquence cardiaque, perte de

poids. Rare : Arthroscopie, augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation du cholestérol sanguin, augmentation de l'acide urique sanguin, présence d'urine sanguine, raccourcissement de l'électrocardiogramme PR, diminution de l'hémoglobine, augmentation des enzymes hépatiques, test de grossesse positif (gs).

### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

*Peu fréquent* : Envie de nourriture. Rare : déshydratation, goutte, hypercholestérolémie, hypermagnésémie, hyperphagie, hyponatrémie, tétanie latente.

### **Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif**

*Peu fréquents* : arthrite, raideur articulaire, contracture musculaire, spasmes musculaires, raideur musculaire, contractions musculaires, faiblesse musculaire, douleur thoracique musculo-squelettique, inconfort musculo-squelettique, raideur musculo-squelettique, arthrose, douleur à la mâchoire. Rare : douleur de la paroi thoracique, costochondrite, exostose, fibromyalgie, déformation des doigts, ganglion, protrusion du disque intervertébral, douleur musculo-squelettique, fasciite plantaire, polyarthrite rhumatoïde, sacro-iliite, sensation de lourdeur, trouble tendineux.

### **Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)**

*Peu fréquent* : Tumeur mammaire. Rare : Tumeur bénigne du sein, lipome, hyperplasie médullaire, papillome cutané, léiomyome utérin (gs).

### **Troubles du système nerveux**

*Peu fréquents* : amnésie, trouble de l'équilibre, sensation de brûlure, syndrome du canal carpien, troubles de la coordination, étourdissements posturaux, troubles de l'attention, dysgueusie, hyperréflexie, hypersomnie, hypertonie, hypoesthésie, troubles de la mémoire, contractions musculaires involontaires, syndrome des jambes sans repos, sciatique, syncope, goût perturbation, céphalée de tension. Rare : dysesthésie, dysphasie, parésie faciale, spasme facial, gêne crânienne, hypogueusie, myoclonie, paralysie, hyperactivité psychomotrice, troubles sensoriels, parler pendant le sommeil, syncope vasovagale.

### **Grossesse, puerpéralité et conditions périnatales**

*Peu fréquent* : Grossesse (gs).

### **Troubles psychiatriques**

*Peu fréquents* : Agitation, apathie, bruxisme, état confusionnel, pleurs, dépersonnalisation, humeur dépressive, déréalisation, désorientation, réveil matinal, trouble émotionnel, hallucination auditive, somnolence, augmentation de la libido, manie, trouble mental, insomnie moyenne, sautes d'humeur, nervosité, trouble obsessionnel-compulsif, crise de panique, idées

suicidaires, tentative de suicide, tension, pensées anormales. Rare : Agressivité, détresse émotionnelle, humeur euphorique, affect plat, trouble anxieux généralisé, hallucination, hypomanie, indifférence, dépression majeure, paranoïa, retard psychomoteur, tic.

### **Troubles rénaux et urinaires**

*Peu fréquents* : Dysurie, hématurie, urgence mictionnelle, hésitation urinaire. Rare : dilatation de la vessie, gêne vésicale, chromaturie, nycturie, douleur rénale, incontinence urinaire.

### **Système reproducteur et troubles mammaires**

*Peu fréquents* : aménorrhée (gs), épидидymite (gs), trouble menstruel (gs), menstruation irrégulière (gs), métrorragie (gs), orchite non infectieuse (gs), érection douloureuse (gs), douleur pelvienne, syndrome prémenstruel (gs), hémorragie post-ménopausique (gs), dysfonctionnement sexuel, douleur testiculaire (gs). Rare : écoulement mammaire, douleur mammaire, sensibilité mammaire, douleur génitale, symptômes de la ménopause (gs), spasme utérin (gs), écoulement vaginal (gs), hémorragie vaginale (gs).

### **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux**

*Peu fréquents* : Asthme, toux, dyspnée, épistaxis, congestion nasale, écoulement post-nasal, rhinite allergique, rhinorrhée, irritation de la gorge, respiration sifflante. Rare : Sinusite allergique, étouffement, dysphonie, polypes nasaux, rhinite perannuelle, oppression de la gorge, trouble trachéal.

### **Troubles de la peau et du tissu sous-cutané**

*Peu fréquents* : acné, alopécie, dermatite allergique, dermatite de contact, peau sèche, eczéma, tendance accrue aux ecchymoses, éruption cutanée, urticaire. Rares : sueurs froides, kyste dermique, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite atopique, dermatite des mains, ongle incarné, réaction de photosensibilité, éruption maculo-papuleuse, irritation cutanée, nodule cutané, odeur cutanée anormale, peau chaude.

### **Circonstances sociales**

*Peu fréquent* : Toxicomane. Rare : Stress familial, stress au travail.

### **Procédures chirurgicales et médicales**

*Peu fréquent* : Extraction dentaire. Rare : polypectomie du côlon, opération gingivale, excision de cicatrice.

### **Troubles vasculaires**

Peu fréquents : bouffées vasomotrices, hématome, hypertension, hypotension, hypotension orthostatique, froideur périphérique, varices. Rare : collapsus circulatoire, pâleur, troubles veineux.

### **Essai à long terme (GAD)**

En général, le profil d'innocuité était similaire dans l'étude à long terme contrôlée par placebo (24 à 76 semaines). Les événements suivants (cas uniques ou en double), qui ne sont pas répertoriés dans les tableaux 5 et 6 ou rapportés ci-dessus dans les essais à court terme, ont été rapportés : anévrisme, artériosclérose, dermatite bulleuse, hypercholestérolémie, hypocalcémie, hypokaliémie, luxation articulaire, migraine, , déviation de la cloison nasale, psoriasis, scoliose, torticolis.

### **Essai à long terme contrôlé par placebo chez des répondeurs à l'escitalopram (TOC)**

En général, le profil d'innocuité était similaire dans la phase contrôlée par placebo à long terme (24 semaines) de l'essai au cours de laquelle les patients qui avaient initialement répondu à un traitement ouvert de 16 semaines d'oxalate d'escitalopram ont été randomisés pour recevoir un traitement par oxalate d'escitalopram ou un placebo. jusqu'à 24 semaines. Les événements suivants (cas uniques ou en double), qui ne sont pas rapportés ailleurs, ont été rapportés : douleur abdominale basse, amygdalite aiguë, diminution de la pression artérielle, opération dentaire, symptômes dépressifs, dysarthrie, dyspareunie, épicondylite, douleur faciale, hématochézie, orgelet, selles peu fréquentes, lacération, larmolement accru, opération des membres, pensées négatives, névralgie, inflammation de la douleur activée, abcès sous-cutané, blessure au tendon, extraction des dents de sagesse.

#### **8.3.1 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques – Pédiatrie**

N'est pas applicable.

#### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives**

N'est pas applicable.

#### **8.5 Effets indésirables post-commercialisation**

Les événements indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation post-approbation de l'oxalate d'escitalopram. Ces événements sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, et il n'est pas possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

**Tableau 9 – Effets indésirables déclarés spontanément**

<b>Appareil ou système</b>	<b>Effet indésirable</b>
Troubles sanguins et lymphatiques	Leucocytose, leucopénie, thrombocytopénie

<b>Appareil ou système</b>	<b>Effet indésirable</b>
Troubles cardiaques	Arrêt cardiaque, allongement de l'intervalle QT sur l'ECG, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, arythmie ventriculaire, torsade de pointes, tachycardie ventriculaire
Troubles endocriniens	Élévation du taux d'alanine aminotransférase, élévation du taux d'aspartate aminotransférase, hyperprolactinémie, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)
Troubles oculaires	Amblyopie, diplopie, perturbation de la vision
Troubles digestifs	Hémorragie digestive, gingivorragie, pancréatite
Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration	Mort (sans autre précision [SAP]), sensation inhabituelle, démarche anormale, irritabilité, pyrexie
Troubles hépatobiliaires	Hépatite
Investigations	Élévation du taux de phosphatases alcalines, augmentation des concentrations de médicament, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiographie, augmentation de l'INR, anomalies des résultats de l'exploration fonctionnelle du foie, variation des taux de neurotransmetteurs, baisse du nombre de plaquettes
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rétention liquidienne, hypoglycémie
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	Crampes musculaires, rhabdomyolyse, trismus
Troubles du système nerveux	Akathisie, accident vasculaire cérébral, convulsions cloniques, coma, dysarthrie, dyskinésie, dysphasie, trouble extrapyramidal, paralysie faciale, crise tonico-clonique généralisée, perte de conscience, syndrome malin des neuroleptiques, trouble moteur, petit mal épilepsie, syndrome sérotoninergique, trouble de la parole, dyskinésies tardives, syncope vasovagale
Troubles psychiatriques	Delirium, hallucinations visuelles, réaction de panique, instabilité psychomotrice, agitation, comportement suicidaire
Troubles rénaux et urinaires	Insuffisance rénale aiguë, rétention urinaire
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires	Femmes : Ménorragie, hémorragie post-partum* Hommes : Galactorrhée, priapisme

Appareil ou système	Effet indésirable
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Hyperventilation, embolie pulmonaire, rhinorrhée
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Angioœdème, ecchymose, nécrolyse épidermique, syndrome de Stevens-Johnson

\* Cet événement a été rapporté pour la classe thérapeutique des ISRS/IRSN.

## Troubles cardiaques

### *Allongement de l'intervalle QT*

Il a été démontré que l'escitalopram provoquait un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointes ont été rapportés au cours de la période post-commercialisation, principalement chez des patients de sexe féminin, avec hypokaliémie, ou avec un allongement préexistant de l'intervalle QT ou d'autres maladies cardiaques. Dans une étude ECG en double aveugle, contrôlée par placebo chez des sujets sains, le changement par rapport à la ligne de base du QTc (correction de Fridericia) était de 4,3 msec (IC à 90 % : 2,2, 6,4) à la dose de 10 mg/jour et de 10,7 msec (90 % IC : 8,6, 12,8) à la dose de 30 mg/jour. Sur la base de la relation exposition-réponse établie, la variation prédite de l'intervalle QTc (correction de Fridericia) par rapport au groupe placebo (intervalle de confiance à 95 %) sous la Cmax pour la dose de 20 mg est de 6,6 (7,9) msec. Des diminutions statistiquement significatives de la fréquence cardiaque de 2 à 5 bpm en moyenne ont également été observées pendant le traitement par l'oxalate d'escitalopram à 10 mg et 30 mg chez ces sujets sains. (Voir 2 CONTRE-INDICATIONS ; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QT ; et 9.4 Interactions médicament-médicament, Allongement de l'intervalle QT)

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

- **Inhibiteurs de la monoamine oxydase : voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).**
- **Pimozide : voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).**

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'escitalopram est l'énantiomère actif du citalopram racémique. Les études pharmacocinétiques décrites dans les sections suivantes, qu'elles aient utilisé de l'oxalate d'escitalopram ou du citalopram racémique, ont été réalisées chez de jeunes volontaires sains, principalement des hommes. De plus, de nombreuses études ont utilisé des doses uniques du médicament concomitant spécifique, avec des doses multiples d'oxalate d'escitalopram ou de citalopram. Ainsi, les données ne sont pas disponibles chez les patients qui recevraient les médicaments concomitants de façon continue à des doses thérapeutiques.



### 9.3 Interactions médicament-comportement

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association potentielle avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation](#).

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments répertoriés dans les tableaux ci-dessous sont basés soit sur des rapports de cas ou des études d'interactions médicamenteuses, soit sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction.

#### Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

L'utilisation combinée de oxalate d'escitalopram et d'IMAO est contre-indiquée en raison du risque de réactions graves avec des caractéristiques ressemblant au syndrome sérotoninergique ou au syndrome malin des neuroleptiques (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système neurologique, Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques \(SMN\)](#)). Chez les patients recevant des ISRS en association avec un IMAO, des réactions graves, parfois mortelles, y compris hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité autonome avec possibles fluctuations rapides des signes vitaux et modifications de l'état mental, y compris agitation extrême évoluant en délire et coma. Ces réactions ont également été rapportées chez des patients qui ont récemment arrêté un traitement par ISRS et qui ont commencé un IMAO. Certains cas présentaient des caractéristiques ressemblant au syndrome sérotoninergique ou au syndrome malin des neuroleptiques. TARO-ESCITALOPRAM ne doit pas être utilisé en association avec un IMAO (y compris le linézolide, un antibiotique qui est un IMAO non sélectif réversible, et le bleu de méthylène, qui est un IMAO) ou dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par un IMAO. De même, au moins 14 jours doivent s'écouler après l'arrêt du traitement par TARO-ESCITALOPRAM avant de commencer un IMAO (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

#### Isoenzymes du cytochrome P450

Citalopram : D'après les résultats de vastes essais in vitro et in vivo, le citalopram racémique n'est ni la source ni la cause d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques cliniquement importantes. Les données d'inhibition enzymatique in vitro n'ont pas révélé d'effet inhibiteur du citalopram sur les CYP3A4, -1A2, -2D6, -2C9, -2C19 et -2E1. En conséquence, on s'attendrait à ce que l'escitalopram ait peu d'effet inhibiteur sur le métabolisme du médicament in vivo médié par les isozymes du cytochrome P-450. De plus, des études d'interactions pharmacocinétiques avec le citalopram racémique n'ont également démontré aucune interaction cliniquement importante avec la carbamazépine (substrat du CYP3A4), le triazolam (substrat du CYP3A4), la théophylline (substrat du CYP1A2), la warfarine (substrat du CYP2C9), la lévomépromazine (inhibiteur du CYP2D6).

Escitalopram : À l'aide de modèles in vitro de microsomes hépatiques humains, il a été démontré que la biotransformation de l'escitalopram en ses métabolites déméthylés dépendait

de trois voies parallèles (CYP2C19, CYP3A4 avec une plus faible contribution du CYP2D6) (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Métaboliseurs lents du CYP2C19](#) ).

Des études indiquent également que l'escitalopram est un inhibiteur très faible ou négligeable de l'isoenzyme hépatique humaine CYP1A2, -2C9, -2C19, -2E1 et -3A4, et un faible inhibiteur de -2D6. Bien que l'escitalopram ait un faible potentiel d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives, la prudence est recommandée lorsque l'escitalopram est co-administré avec des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP2D6 et qui ont un index thérapeutique étroit.

La possibilité que la clairance de l'escitalopram soit diminuée lorsqu'il est administré avec les médicaments suivants dans un schéma à doses multiples doit être envisagée :

- inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, fluconazole, kétoconazole, itraconazole, érythromycine), ou
- inhibiteurs puissants du CYP2C19 (par exemple, oméprazole, ésoméprazole, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidine). La prudence s'impose à l'extrémité supérieure de l'intervalle posologique de l'escitalopram lorsqu'il est co-administré avec des inhibiteurs du CYP2C19.

De plus, une étude à dose unique d'escitalopram co-administré avec un schéma posologique à doses multiples de cimétidine, un inhibiteur non spécifique du CYP, a entraîné des modifications significatives de la plupart des paramètres pharmacocinétiques de l'escitalopram.

Les voies métaboliques globales de l'escitalopram et du citalopram sont qualitativement similaires et le potentiel d'interaction de l'escitalopram devrait ressembler étroitement à celui du citalopram. Ainsi, cela permet une extrapolation aux études antérieures avec le citalopram.

### **Médicaments du système nerveux central (SNC)**

Les interactions médicamenteuses n'ont pas été spécifiquement étudiées entre l'escitalopram ou le citalopram racémique et d'autres médicaments à action centrale. Étant donné les principaux effets de l'escitalopram sur le SNC, la prudence s'impose comme avec les autres ISRS lorsque l'escitalopram est pris. n en association avec d'autres médicaments à action centrale.

### **Médicaments sérotoninergiques :**

Compte tenu du mécanisme d'action de l'escitalopram et du potentiel de syndrome sérotoninergique, la prudence est recommandée lorsque TARO-ESCITALOPRAM est coadministré avec d'autres médicaments ou agents susceptibles d'affecter les systèmes de neurotransmetteurs sérotoninergiques, tels que le tryptophane, les triptans, les ISRS, le lithium, le St. John's Millepertuis, dextrométhorphane et opioïdes (y compris la méthadone, la buprénorphine et le tramadol, le fentanyl et ses analogues, le tapentadol, la mépéridine et la

pentazocine) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système neurologique, Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques \(SMN\)](#)). L'utilisation concomitante de TARO-ESCITALOPRAM et d'IMAO (y compris le linézolide, un antibiotique qui est un IMAO non sélectif réversible) est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **Triptans (agonistes 5HT1) :**

Des cas de syndrome sérotoninergique menaçant le pronostic vital ont été rapportés lors de l'utilisation combinée d'ISRS/IRSN et de triptans. Si un traitement concomitant par TARO-ESCITALOPRAM et un triptan est cliniquement justifié, une surveillance attentive du patient est conseillée, en particulier lors de l'instauration du traitement et des augmentations de dose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système neurologique, Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques \(SMN\)](#)).

### **Médicaments affectant la fonction plaquettaire (par exemple, AINS, AAS et autres anticoagulants)**

La libération de sérotonine par les plaquettes joue un rôle important dans l'hémostase. Des études épidémiologiques de la conception cas-témoin et de cohorte qui ont démontré une association entre l'utilisation de médicaments psychotropes qui interfèrent avec la recapture de la sérotonine et la survenue d'hémorragies digestives hautes ont également montré que l'utilisation concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), l'acétylsalicylique (AAS) ou d'autres anticoagulants peuvent potentialiser le risque de saignement.

Des effets anticoagulants altérés, y compris une augmentation des saignements, ont été rapportés lorsque les ISRS et les IRSN sont co-administrés avec la warfarine. Les patients recevant un traitement par la warfarine doivent être étroitement surveillés lors de l'instauration ou de l'arrêt de TARO-ESCITALOPRAM (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Saignements anormaux](#)).

### **Citalopram**

Comme l'escitalopram est l'isomère actif du citalopram racémique, les deux médicaments ne doivent pas être pris ensemble.

### **Consommation d'alcool**

L'interaction entre l'escitalopram et l'alcool n'a pas été étudiée. Bien que le citalopram racémique n'ait pas potentialisé les effets cognitifs et psychomoteurs de l'alcool chez les volontaires, la consommation concomitante d'alcool chez les patients déprimés prenant de l'escitalopram n'est pas recommandée.

### **Allongement de l'intervalle QT**

Aucune étude pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'escitalopram associé à d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT n'a été réalisée. Un effet additif de l'escitalopram et de ces médicaments ne peut être exclu. Par conséquent, la co-administration d'escitalopram avec des médicaments ayant un effet manifeste d'allongement de l'intervalle QT, tels que les antiarythmiques de classe IA et III, certains antipsychotiques (par exemple, la ziprasidone), les antidépresseurs tricycliques, les opioïdes (par exemple, la méthadone), certains agents antimicrobiens (par exemple, , moxifloxacine), est déconseillée. L'utilisation concomitante de TARO-ESCITALOPRAM avec des médicaments qui peuvent perturber les niveaux d'électrolytes est déconseillée. Les médicaments qui diminuent les niveaux d'électrolytes comprennent, mais sans s'y limiter, les suivants : diurétiques de l'anse, thiazidiques et apparentés ; laxatifs et lavements; amphotéricine B; corticostéroïdes à haute dose. Les listes ci-dessus de médicaments pouvant interagir ne sont pas exhaustives (voir [2 Contre-indications](#), [8.5 Effets indésirables post-commercialisation](#), [Troubles cardiaques](#)).

### Polymorphisme

Il a été observé que les métaboliseurs lents du CYP2C19 ont une concentration plasmatique d'escitalopram deux fois plus élevée que les métaboliseurs rapides (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Métaboliseurs lents du CYP2C19](#)). Bien qu'aucune modification significative de l'exposition n'ait été observée chez les métaboliseurs lents vis-à-vis du CYP2D6, la prudence est recommandée lorsque l'escitalopram est co-administré avec des médicaments qui sont principalement métabolisés par cette enzyme et qui ont un index thérapeutique étroit.

### Données d'interaction incluant des études menées avec l'oxalate d'escitalopram

**Tableau 10 - Interactions médicamenteuses établies ou théoriques avec l'escitalopram**

Médicament (marque/dénomination commune)	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
cimétidine	EC	L'administration concomitante de cimétidine (400 mg 2 fois par jour pendant 5 jours), inhibiteur modérément puissant des isoenzymes CYP2D6, 3A4 et 1A2, et de l'oxalate d'escitalopram (dose unique de 20 mg le jour 4) a entraîné une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) et de la C <sub>max</sub> de l'escitalopram d'environ 70 % et 20 %, respectivement.	La prudence s'impose lorsque la cimétidine est administrée en concomitance. Une diminution de la dose d'escitalopram pourrait être nécessaire selon le jugement du clinicien. La dose maximale d'escitalopram est fixée à 10 mg/jour.

imipramine/ désipramine (substrats de l'isoenzyme CYP2D6)	EC	L'administration concomitante de l'oxalate d'escitalopram (20 mg/jour pendant 21 jours) et de la désipramine (dose unique de 50 mg), antidépresseur tricyclique et substrat de l'isoenzyme CYP2D6, a entraîné une augmentation de 50 % des concentrations de désipramine.	On ignore la portée clinique de cette augmentation. L'administration concomitante de l'escitalopram et de l'imipramine ou de la désipramine commande donc la prudence.
métoprolol (substrat de l'isoenzyme CYP2D6)	EC	L'administration concomitante de l'oxalate d'escitalopram (20 mg/jour pendant 21 jours) et du métoprolol (substrat de l'isoenzyme CYP2D6) a entraîné une augmentation de 50 % des pics plasmatiques du bêta-bloquant, mais on n'a pas noté d'effet cliniquement significatif sur la tension artérielle ni sur la fréquence cardiaque.	
oméprazole (inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19)	EC	L'administration concomitante de l'oméprazole (30 mg 1 fois par jour pendant 6 jours), inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19, et de l'oxalate d'escitalopram (dose unique de 20 mg le jour 5) a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C <sub>max</sub> de l'escitalopram d'environ 50 % et 10 %, respectivement.	La prudence s'impose lorsqu'un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19 (p. ex., oméprazole), est administré en concomitance. Une diminution de la dose d'escitalopram pourrait être nécessaire selon le jugement du clinicien. La dose maximale d'escitalopram est fixée à 10 mg/jour.
ritonavir (substrat de l'isoenzyme CYP3A4)	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de ritonavir (600 mg), substrat de l'isoenzyme CYP3A4 et puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4, et de l'oxalate d'escitalopram (20 mg) n'a pas modifié le profil pharmacocinétique du ritonavir ni celui de l'escitalopram.	

Légende : EC = Essai clinique

**Données sur les interactions médicamenteuses provenant d'étude sur le citalopram (racémate)**

**Tableau 11 - Interactions médicamenteuses établies ou théoriques avec le citalopram (racémate)**

Médicament (marque/ dénomination commune)	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
carbamazépine	EC	La carbamazépine, dont la dose a été portée graduellement à 400 mg/jour, a été administrée seule pendant 21 jours, puis en concomitance avec le citalopram (racémate) (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 de l'escitalopram sous l'effet de l'administration de la carbamazépine doit être envisagé si les deux médicaments sont administrés en concomitance.
digoxine	EC	L'administration du citalopram (racémate) (40 mg/jour pendant 21 jours) n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de la digoxine (dose unique de 1 mg). Les taux sériques de citalopram étaient légèrement plus faibles en présence de digoxine, mais cette baisse n'a eu aucune portée clinique.	
kétoconazole	EC	L'administration concomitante du citalopram (racémate) (dose unique de 40 mg) et du kétoconazole (dose unique de 200 mg), puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4, a diminué la C <sub>max</sub> du kétoconazole de 21 % et n'a pas modifié le profil pharmacocinétique du citalopram.	
lévomépro- mazine	EC	L'administration concomitante du citalopram (racémate) (40 mg/jour pendant 10 jours) et de la lévomépromazine (dose unique de 50 mg), inhibiteur de l'isoenzyme CYP2D6, n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de l'un ou l'autre médicament.	

lithium	EC	L'administration concomitante du citalopram (racémate) (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.	Comme le lithium peut augmenter la neurotransmission sérotoninergique, l'administration concomitante du lithium et de l'escitalopram commande la prudence.
pimozide	EC	Lors d'une étude croisée à double insu portant sur de jeunes adultes en bonne santé, une dose unique de 2 mg de pimozide administrée en concomitance avec une dose de 40 mg de citalopram (racémate) administrée une fois par jour pendant 11 jours a été associée à une augmentation moyenne d'environ 12 ms des valeurs de l'intervalle QTc au tmax, par comparaison à l'administration concomitante du pimozide et d'un placebo.	On ignore le mécanisme qui sous-tend cette interaction pharmacodynamique apparente. L'usage concomitant du citalopram ou de l'escitalopram et du pimozide est contre-indiqué.
théophylline	EC	L'administration concomitante du citalopram (racémate) (40 mg/jour pendant 21 jours) et de la théophylline (dose unique de 300 mg), substrat de l'isoenzyme CYP1A2, n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de la théophylline.	
triazolam	EC	L'administration concomitante du citalopram (racémate) (40 mg/jour pendant 28 jours, après ajustement posologique) et du triazolam (dose unique de 0,25 mg), substrat de l'isoenzyme CYP3A4, n'a pas modifié significativement le profil pharmacocinétique de l'un ou l'autre médicament.	

warfarine	EC	L'administration du citalopram (racémate) (40 mg/jour pendant 21 jours) n'a pas modifié le profil pharmacocinétique ni le profil pharmacodynamique (temps de prothrombine) d'une dose unique de 25 mg de warfarine, substrat des isoenzymes CYP3A4 et CYP2C9.	
-----------	----	---	--

Légende : EC = Essai clinique

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Diverses publications scientifiques ont reconnu que les principaux composants du jus de pamplemousse peuvent agir comme inhibiteurs du CYP3A4. L'escitalopram est également métabolisé par d'autres isoenzymes non affectées par le jus de pamplemousse, à savoir le CYP2C19 et le CYP2D6. Bien qu'il existe une possibilité théorique d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques résultant de la co-administration d'escitalopram avec du jus de pamplemousse, l'apparition d'une interaction est considérée comme peu probable.

### 9.6 Interactions médicament-herbe

**Millepertuis** : comme avec d'autres ISRS et des antidépresseurs plus récents, des interactions pharmacodynamiques entre l'escitalopram et le millepertuis peuvent survenir et entraîner des effets secondaires indésirables.

### 9.7 Interactions médicament-test de laboratoire

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

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mécanisme d'action

L'escitalopram (S-citalopram) est l'énantiomère actif du médicament racémique citalopram. Des études in vitro et in vivo ont suggéré que l'escitalopram est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (ISRS) très puissant et sélectif, qui agit par inhibition compétitive spécifique du transporteur membranaire de la sérotonine (5-hydroxytryptophane, 5-HT). En plus de sa haute affinité pour le site de liaison primaire, l'escitalopram se lie également avec une affinité 1000 fois inférieure à un site de liaison secondaire sur le transporteur de la sérotonine. La signification clinique de cette liaison n'a pas été établie.

### 10.2 Pharmacodynamie

L'escitalopram n'a pas ou très peu d'affinité pour une série de récepteurs, notamment les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, dopaminergiques D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>, les récepteurs  $\alpha$ <sub>1</sub>,  $\alpha$ <sub>2</sub>,  $\beta$ -adrénergiques, l'histamine H<sub>1</sub>, les cholinergiques muscariniques, les benzodiazépines, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et les opioïdes. récepteurs. L'escitalopram ne se lie pas ou a une faible affinité pour divers canaux ioniques, y compris les canaux Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, K<sup>+</sup> et Ca<sup>++</sup>.



### 10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de doses uniques et multiples d'escitalopram est linéaire et proportionnelle à la dose dans un intervalle de doses de 10 à 30 mg/jour. Avec une administration une fois par jour, les taux plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteints en 1 semaine environ. À l'état d'équilibre, la concentration plasmatique d'escitalopram chez les jeunes sujets sains était d'environ 2,6 fois celle observée après une dose unique.

#### Absorption:

Après l'administration d'une dose orale (10 mg ou 20 mg) d'escitalopram à des volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales surviennent environ 4 heures après l'administration. L'absorption de l'escitalopram devrait être presque complète après administration orale et n'est pas affectée par la nourriture.

#### Distribution:

Après une administration orale unique d'escitalopram 10 mg, le volume de distribution apparent de ( $V_d, \beta, /F$ ) est d'environ 12 L/kg à 26 L/kg. La liaison de l'escitalopram aux protéines plasmatiques humaines est indépendante des concentrations plasmatiques du médicament et est en moyenne de 55 %.

#### Métabolisme:

L'escitalopram est métabolisé dans le foie en S-déméthylcitalopram (S-DCT) et en S-didéméthylcitalopram (S-DDCT). Chez l'homme, l'escitalopram inchangé est le composé prédominant dans le plasma. Après administration de doses multiples d'escitalopram, les concentrations plasmatiques moyennes des métabolites S-DCT et S-DDCT sont généralement de 28 à 31 % et < 5 % de la concentration du composé d'origine, respectivement. Les résultats d'études in vitro suggèrent que les métabolites (S-DCT et S-DDCT) ne contribuent pas de manière significative aux actions cliniques de l'escitalopram.

Des études in vitro utilisant des microsomes hépatiques humains ont indiqué que la biotransformation de l'escitalopram en ses métabolites déméthylés dépend principalement du CYP2C19 et du CYP3A4 avec une contribution plus faible du CYP2D6. La clairance hépatique apparente du médicament s'élève à environ 90 % de la dose administrée. Suite à l'administration orale d'escitalopram, la fraction de médicament récupérée sous forme d'escitalopram et de métabolite S-DCT est d'environ 8 % et 10 % respectivement.

#### Élimination:

La biotransformation de l'escitalopram est principalement hépatique avec une demi-vie terminale moyenne d'environ 27 à 32 heures.

La clairance plasmatique après administration orale est d'environ 0,6 L/min, dont environ 7 %

sont dus à la clairance rénale.

### Sécurité cardiaque :

Voir [8.5 Effets indésirables post-commercialisation, Troubles cardiaques](#).

### Populations et conditions particulières

- **Pédiatrie** : TARO-ESCITALOPRAM n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association potentielle avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation](#)).

**Gériatrie** : La pharmacocinétique de l'escitalopram chez des sujets âgés de plus de 65 ans a été comparée à celle de sujets plus jeunes dans une étude à dose unique/multiple (n = 18 sujets ≥ 65). Après une dose unique, les taux plasmatiques d'escitalopram étaient similaires chez les sujets jeunes et âgés. À l'état d'équilibre chez les sujets âgés, la C<sub>max</sub>, l'aire sous la courbe (ASC) et les valeurs de demi-vie de l'escitalopram ont augmenté d'environ 35, 50 et 50 %, respectivement, tandis que les valeurs de clairance ont diminué. Dans cette population, des doses plus faibles et une dose maximale plus faible TARO-ESCITALOPRAM sont recommandées (voir [7.1.4 Gériatrie](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Gériatrie \(≥ 65 ans de âge\)](#)).

- **Sexe** : dans une étude à doses multiples d'oxalate d'escitalopram (10 mg/jour pendant 3 semaines) chez 18 hommes (9 personnes âgées et 9 jeunes) et 18 femmes (9 personnes âgées et 9 jeunes), aucune différence de poids n'a été observée. Valeurs ajustées de l'ASC, de la C<sub>max</sub> et de la demi-vie entre les sujets masculins et féminins. Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de la différence entre les sexes.
- **Insuffisance hépatique** : Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (critères A et B de Child-Pugh), la demi-vie de l'escitalopram était environ doublée (66 heures contre 36 heures) et l'exposition était environ deux tiers plus élevée que chez les sujets ayant une fonction hépatique normale. Par conséquent, les doses situées à l'extrémité inférieure de la plage recommandée de TARO-ESCITALOPRAM doivent être utilisées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Aucune information n'est disponible sur la pharmacocinétique de l'escitalopram chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Criteria C). TARO-ESCITALOPRAM doit être utilisé avec une prudence accrue chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Insuffisance hépatique](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique](#)).
- **Insuffisance rénale** : Aucune information n'est disponible sur la pharmacocinétique de l'escitalopram chez les patients dont la fonction rénale est réduite. Chez n = 7 patients

présentant une insuffisance rénale légère à modérée, la clairance orale du citalopram racémique a été réduite de 17 % par rapport aux sujets normaux, sans effet cliniquement significatif sur la cinétique. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez ces patients. À l'heure actuelle, aucune information n'est disponible sur la pharmacocinétique de l'escitalopram ou du citalopram racémique pour le traitement chronique des patients présentant une fonction rénale gravement réduite (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal, Insuffisance rénale](#) et [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, insuffisance rénale](#)).

## **11 STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION**

Les comprimés TARO-ESCITALOPRAM (oxalate d'escitalopram) doivent être conservés à température ambiante (15 à 30 °C) dans un endroit sec.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

N'est pas applicable.

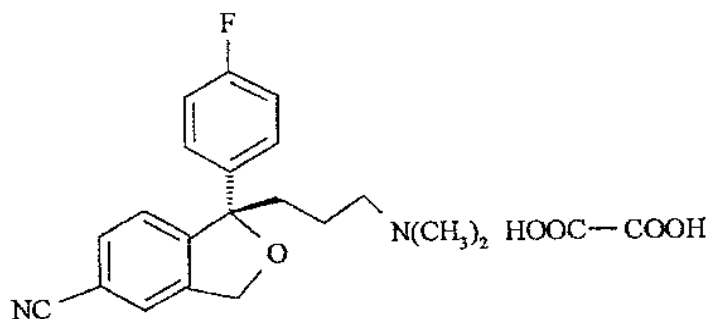
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique:

Nom propre:	Oxalate d'escitalopram
Nom de code:	Lu 26-054
Nom chimique:	oxalate de (S)(+)-1-[3-(diméthylamino)propyl]-1-(p-fluorophényl)-1,3-dihydroisobenzofurane-5-carbonitrile
Formule moléculaire et Masse moléculaire:	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ; 414.43 g/mol

#### Formule développée:



Propriétés physicochimiques:	Fine poudre blanche à légèrement jaune poudre de couleur.
Point de fusion:	147°-151 °C
pKa:	4,60
Solubilité:	Facilement soluble dans le méthanol et le sulfoxyde de diméthyle, peu soluble dans l'eau et dans l'alcool, très légèrement soluble dans l'acétate d'éthyle et dans l'alcool isopropylique, insoluble dans heptane.
Coefficient de partage:	Log P- 0,78

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Conception de l'essai et données démographiques de l'étude

Voir [14.2 Résultats de l'étude](#).

### 14.2 Résultats de l'étude

#### Trouble dépressif majeur (TDM)

L'efficacité de l'oxalate d'escitalopram dans le traitement de la dépression a été établie dans le cadre de trois études multicentriques, contrôlées contre placebo, en groupes parallèles, d'une durée de 8 semaines chez des patients répondant aux critères DSM-IV de dépression majeure. Deux des études incluaient le citalopram racémique comme bras de traitement. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité dans les 3 études était la variation moyenne entre l'inclusion et l'évaluation à 8 semaines sur l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery Asberg (MADRS), ajustée en fonction des effets du score initial, du traitement et du centre. Les trois études consistaient en une période préliminaire d'une semaine avec placebo en simple aveugle, suivie d'une période de traitement en double aveugle de 8 semaines.

#### Études à doses fixes d'escitalopram

##### Étude 1

Au total, 377 patients en soins primaires atteints de TDM ont été traités avec 10 mg/jour d'oxalate d'escitalopram (N = 188) ou un placebo (N = 189). Le groupe de traitement par l'oxalate d'escitalopram à 10 mg/jour a montré une amélioration significativement plus importante que le groupe placebo sur la variation moyenne ajustée du MADRS entre le début et le point final à 8 semaines (-16,3 contre -13,6, respectivement).

##### Étude 2

Dans une autre étude, un total de 485 patients ambulatoires atteints de TDM ont été traités avec 10 mg d'oxalate d'escitalopram (N = 118), 20 mg d'oxalate d'escitalopram (N = 123), 40 mg de citalopram racémique (N = 125) ou un placebo (N = 119) pendant 8 semaines. Les groupes de traitement à l'oxalate d'escitalopram à 10 mg et à 20 mg ont tous deux montré une amélioration significativement plus importante que le placebo sur la variation moyenne MADRS entre le début et le critère d'évaluation à 8 semaines (-12,8 et -13,9 contre -9,4, respectivement).

#### Étude à dose flexible d'escitalopram

##### Étude 3

Un total de 468 patients en soins primaires atteints de TDM ont été traités avec 10 à 20 mg d'oxalate d'escitalopram (N = 155), 20 à 40 mg de citalopram racémique (N = 159) ou un placebo (N = 154) pendant 8 semaines. Au cours des quatre premières semaines de traitement actif, toutes les doses ont été fixées à 10 mg d'oxalate d'escitalopram ou 20 mg de citalopram racémique. Une augmentation de dose à 20 mg et 40 mg, respectivement, a été autorisée à partir de la semaine 4. Le groupe de traitement par l'oxalate d'escitalopram 10-20 mg a

montré une amélioration significativement plus importante que le placebo sur la variation moyenne MADRS ajustée entre le départ et le point final à 8 semaines (-15,0 contre -12,11, respectivement).

### **Étude d'observation de la rechute à long terme de l'escitalopram**

L'efficacité de l'oxalate d'escitalopram dans le maintien d'une réponse antidépressive chez les patients atteints de TDM a été démontrée dans une étude à long terme consistant en une phase d'observation de rechute contrôlée par placebo de 36 semaines chez des répondeurs d'une phase de traitement aigu précédente de 8 semaines. Dans un essai à plus long terme, 274 patients répondant aux critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV) pour le TDM, qui avaient répondu au cours d'une phase initiale de traitement en ouvert de 8 semaines avec l'oxalate d'escitalopram 10 ou 20 mg/jour, ont été randomisés pour continuer l'oxalate d'escitalopram à leur même dose, ou pour recevoir un placebo, jusqu'à 36 semaines d'observation pour une rechute. La réponse au cours de la phase en ouvert a été définie par une diminution du score total MADRS à  $\leq 12$ . La rechute au cours de la phase en double aveugle a été définie comme une augmentation du score total MADRS à  $\geq 22$ , ou un arrêt en raison d'une réponse clinique insuffisante. Les patients recevant de l'oxalate d'escitalopram en continu ont présenté un délai de rechute significativement plus long au cours des 36 semaines suivantes par rapport à ceux recevant un placebo.

### **Trouble d'anxiété généralisée (TAG)**

#### **Études 4, 5, 6**

L'efficacité de l'oxalate d'escitalopram dans le traitement du TAG a été établie dans trois études de 8 semaines, multicentriques, à doses flexibles, contrôlées par placebo comparant l'oxalate d'escitalopram 10 -

20 mg/jour à un placebo chez des patients ambulatoires âgés de 18 à 80 ans qui répondaient aux critères du DSM-IV pour le TAG. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans les 3 études était la variation moyenne entre le départ et le critère d'évaluation à 8 semaines sur le score total de l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAMA).

Les trois études consistaient en une période préliminaire d'une semaine avec placebo en simple aveugle, suivie d'une

Période de traitement de 8 semaines en double aveugle. Au cours des quatre premières semaines de traitement actif, toutes les doses ont été fixées à 10 mg d'oxalate d'escitalopram. Une augmentation de dose à 20 mg était autorisée à partir de la semaine 4 si cliniquement indiquée.

Le groupe de traitement par l'oxalate d'escitalopram 10-20 mg a montré une amélioration significativement plus importante ( $p \leq 0,05$ ) que le groupe placebo sur la variation moyenne entre le départ et le point final de 8 semaines du score total HAMA en utilisant une dernière observation reportée (LOCF) approche dans les trois études (-9,6 oxalate d'escitalopram vs -7,7 placebo [étude 4] ; -9,2 oxalate d'escitalopram vs -7,6 placebo [étude 5] ; -11,3 oxalate d'escitalopram vs -7,4 placebo [étude 6]).

Les résultats d'efficacité secondaires étaient favorables au résultat d'efficacité principal. À la semaine 8, il y a eu des améliorations du score de la sous-échelle d'anxiété psychique HAMA et du score total de l'impression clinique globale d'amélioration (CGI-I) avec l'oxalate d'escitalopram par rapport au placebo.

### **Étude 7**

Dans une autre étude multicentrique contrôlée par placebo, l'oxalate d'escitalopram a été administré à des doses fixes de 5, 10 et 20 mg/jour pendant 12 semaines après suivi d'une période de rodage avec placebo en simple aveugle d'une semaine. Un ISRS actuellement indiqué pour le traitement du TAG a été inclus dans l'étude en tant que contrôle actif. Dans cette comparaison par paires de 12 semaines de trois groupes de traitement actif à l'oxalate d'escitalopram, un groupe témoin actif ISRS et un groupe placebo, il y avait un avantage significatif sur la mesure principale du changement moyen par rapport à la ligne de base du score total HAMA en utilisant le LOCF pour l'oxalate d'escitalopram 10 et 20 mg par rapport au placebo (-16,8 oxalate d'escitalopram 10 mg vs -14,2 placebo [ $p < 0,01$ ] ; -16,4 oxalate d'escitalopram 20 mg vs -14,2 placebo [ $p < 0,05$ ]). L'oxalate d'escitalopram 5 mg ainsi que l'ISRS témoin actif étaient numériquement, mais pas statistiquement significativement supérieurs au placebo (-15,5 oxalate d'escitalopram 5 mg vs -14,2 placebo ; -14,7 ISRS vs -14,2 placebo).

Les résultats d'efficacité secondaires étaient favorables au résultat d'efficacité principal. À la semaine 12, des améliorations ont été observées au niveau de l'élément d'anxiété HAMA, du score total CGI-I, des taux de réponse HAMA1 et CGI-I2 et des scores de déficience fonctionnelle de l'échelle d'incapacité de Sheehan (vie sociale, vie familiale et professionnelle) avec l'oxalate d'escitalopram par rapport au placebo.

### **Étude 8**

Dans une étude multicentrique à long terme, 373 patients atteints de TAG qui avaient répondu lors d'une première

phase de traitement en ouvert de 12 semaines par l'oxalate d'escitalopram, ont été randomisés pour recevoir un placebo ou l'oxalate d'escitalopram (20 mg/jour) pendant une période de traitement potentielle minimale en double aveugle de 24 semaines (avec une période de traitement potentielle maximale de 76 semaines, en fonction de la date d'inscription). Il y a eu de manière statistiquement significative ( $p \leq 0,001$ ) plus de rechutes sous placebo (56 %) que sous oxalate d'escitalopram (19 %)

Trouble obsessionnel compulsif (TOC)

### **Étude 9**

L'efficacité de l'oxalate d'escitalopram dans le traitement du TOC a été établie dans une étude multicentrique à dose fixe contrôlée par placebo de 24 semaines (avec des évaluations d'efficacité à la semaine 12 et à la semaine 24) qui a comparé l'efficacité de 10 mg/jour ou 20 mg/jour d'escitalopram oxalate avec placebo chez des patients ambulatoires âgés de 18 à 67 ans qui répondaient aux critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, quatrième édition, révision du texte (DSM-IV-TR) pour le TOC. Un ISRS actuellement indiqué

pour le traitement du TOC a été inclus dans l'étude en tant que contrôle actif. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la variation moyenne entre le départ et la semaine 12 sur le score total de l'échelle Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS).

Au total, 455 patients ambulatoires atteints de TOC ont été traités avec 10 mg d'oxalate d'escitalopram (n = 112), 20 mg d'oxalate d'escitalopram (n = 114), un ISRS (n = 116) ou un placebo (n = 113). À 12 semaines, l'oxalate d'escitalopram 20 mg/jour et l'ISRS de contrôle actif ont montré une amélioration significativement plus importante que le placebo (p=0,002 et p=0,014, respectivement) sur la variation moyenne par rapport au départ du score total Y-BOCS en utilisant le LOCF. L'amélioration dans le groupe 10 mg/jour était numériquement, mais pas statistiquement, supérieure au groupe placebo (p = 0,052). Les différences moyennes entre les traitements par rapport au placebo étaient de -1,97 et -3,21 pour l'oxalate d'escitalopram 10 mg/jour et 20 mg/jour, respectivement et de -2,47 pour l'ISRS témoin actif.

Les résultats d'efficacité secondaires étaient favorables au résultat d'efficacité principal. À la semaine 12, des améliorations ont été observées dans le taux de répondants CGI-I3 et les scores de déficience fonctionnelle de l'échelle d'incapacité de Sheehan (vie sociale, vie familiale et travail) avec l'oxalate d'escitalopram et le contrôle ISRS actif par rapport au placebo.

### Étude 10

L'efficacité de l'oxalate d'escitalopram dans le maintien d'une réponse anti-obsessionnelle chez les patients atteints de TOC a été démontrée dans une étude à long terme dans laquelle 322 patients répondant aux critères du DSM-IV-TR pour le TOC, qui avaient répondu au cours d'une première période ouverte de 16 semaines -phase de traitement de l'étiquette avec l'oxalate d'escitalopram (10 ou 20 mg/jour), ont été randomisés pour continuer l'oxalate d'escitalopram à leur même dose, ou pour le placebo, pendant 24 semaines.

La réponse au cours de la phase en ouvert a été définie par une réduction  $\geq 25$  % par rapport à la ligne de base du score total Y-BOCS. Les non-répondants ont quitté l'étude.

La rechute au cours de la phase en double aveugle a été définie soit comme une augmentation de la randomisation à une seule visite du score total Y-BOCS de 5 points ou plus, soit comme un effet de traitement insatisfaisant, tel que jugé par l'investigateur. Les patients qui ont rechuté ont été retirés de l'étude. De manière statistiquement significative (p $\leq$ 0,001), il y a eu plus de rechutes sous placebo (52 %) que sous oxalate d'escitalopram (23 %).

Les résultats d'efficacité secondaires étaient favorables au résultat d'efficacité principal. Il y a eu des améliorations du score total de l'impression clinique globale d'amélioration (CGI-I) et des scores de déficience fonctionnelle de l'échelle d'incapacité de Sheehan (vie sociale, vie familiale et travail) avec l'oxalate d'escitalopram par rapport au placebo.

---

<sup>1</sup> Pour le HAMA, la réponse dans les études GAD a été définie comme une amélioration  $\geq 50$  % du score total HAMA.



<sup>2</sup> Pour le CGI-Amélioration, la réponse dans les études GAD a été définie comme « très améliorée » ou « très améliorée ».

<sup>3</sup> Pour le CGI-Amélioration, la réponse dans les études sur le TOC a été définie comme « très améliorée » ou « très améliorée ».

### 14.3 Bio comparatif Études de disponibilité

Une étude de bioéquivalence équilibrée, randomisée, en aveugle, à deux traitements, à deux périodes, à deux séquences, à dose unique et croisée comparant les comprimés d'oxalate d'escitalopram à 20 mg (contenant de l'oxalate d'escitalopram équivalent à 20 mg d'escitalopram) de Sun Pharma Canada Inc. avec Cipralex<sup>®</sup> 20 mg (contenant de l'oxalate d'escitalopram équivalent à l'escitalopram 20 mg) de Lundbeck Canada Inc., chez 23 sujets humains adultes de sexe masculin en bonne santé à jeun.

Escitalopram (1 comprimé x 20 mg) De données mesurées <b>Non corrigées quant à la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
ASC <sub>0-72</sub> (ng-hr/mL)	731,33 747,53 (21,0)	730,90 755,28 (26,8)	99,87	94,39 – 105,66
ASC <sub>0-t</sub> (ng-hr/mL)	933,18 958,15 (28,1)	908,30 955,39 (38,7)	102,74	92,89 – 113,63
ASC <sub>0-∞</sub> (ng-hr/mL)	983,00 1016,90(31,2)	998,15 1050,49 (38,8)	98,48	91,77 – 105,69
C <sub>max</sub> (ng/mL)	23,95 24,17 (18,2)	23,59 23,79 (19,1)	101,56	-
T <sub>max</sub> <sup>+</sup> (h)	4,50 (1,33 – 8,00)	4,50 (1,67 – 8,00)	-	-
Kel <sup>~</sup> (1/h)	0,02 (32,2)	0,02 (32,5)	-	-
T <sub>½</sub> <sup>~</sup> (h)	37,72 (31,4)	38,24 (30,0)	-	-

\* Comprimés d'oxalate d'escitalopram 20 mg fabriqué par Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.

† Cipralex<sup>®</sup> comprimés de 20 mg, Lundbeck, Canada Inc. et a été acheté au Canada

# Calcul basé en fonction d'une estimation des moindres carrés

~ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %)

+ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les études sur l'escitalopram ont été réalisées chez une seule espèce, le rat. Cette espèce a été considérée comme la plus appropriée car elle a un rapport R/S pour le citalopram et les métabolites, DCT et DDCT, qui est comparable à celui trouvé chez l'homme. De plus, le rat a été utilisé comme modèle animal pour démontrer la stéréosélectivité énantiomérique pour l'action pharmacologique des ISRS.

Des résultats significatifs d'études toxicologiques avec le citalopram racémique chez le rat, la souris et le chien sont également décrits dans cette section.

### Toxicologie générale :

#### Toxicité aiguë

Après administration par gavage, l'escitalopram 500 mg/kg a provoqué la mort, la prostration et des tremblements,

250 mg/kg n'ont eu aucun effet. Le citalopram n'a également eu aucun effet à 250 mg/kg, mais 500 et 1000 mg/kg ont tous deux été associés à certains décès et à des signes cliniques similaires.

L'injection bolus IV d'escitalopram à 22 mg/kg a entraîné des difficultés respiratoires en 30 minutes et 30 mg/kg ont provoqué des convulsions et la mort. Le citalopram a eu des effets similaires à ces doses.

#### Cardiotoxicité, y compris inflammation et insuffisance cardiaque congestive

Dans l'étude de transition, l'escitalopram (80 mg/kg/jour) et le citalopram (160 mg/kg/jour) se sont avérés induire une cardiotoxicité chez le rat dans les conditions de l'étude, bien qu'une incidence plus élevée de changements ait été enregistrée chez les animaux traités. avec escitalopram (2 animaux sur 20 contre 3 animaux sur 40, respectivement).

Les modifications induites par les deux composés étaient initialement et principalement inflammatoires (myocardite) affectant notamment le myocarde et les oreillettes, et incluaient l'insuffisance cardiaque congestive.

Les rats mâles et femelles recevant des doses élevées d'escitalopram sont affectés dans la même mesure par la myocardite, bien que l'apparition des lésions semble être plus rapide chez les mâles que chez les femelles.

La cardiotoxicité semblait corrélée aux concentrations plasmatiques maximales plutôt qu'aux expositions systémiques (AUC). Les concentrations plasmatiques maximales sans effet (NOEL) étaient environ 8 fois supérieures à celles obtenues en utilisation clinique, tandis que l'ASC de l'escitalopram n'était que 3 à 4 fois supérieure à l'exposition obtenue en utilisation clinique. Les résultats peuvent être secondaires à l'effet sur les amines biogènes, ce qui entraîne une réduction du flux coronaire et une ischémie potentielle. Cependant, le mécanisme exact de la cardiotoxicité chez le rat n'est pas clair. L'expérience clinique avec le citalopram racémique et l'expérience des essais cliniques avec l'escitalopram n'indiquent pas que ces résultats aient une corrélation clinique.

### **Études cardiovasculaires**

Des expériences de patch-clamp ont montré que l'escitalopram et le citalopram racémique avaient un certain effet inhibiteur sur les canaux  $I_{Kr}$  et  $I_{Na}$  et sur les courants calciques cardiaques de type L, mais uniquement à des concentrations de l'ordre de la micromolaire.

Les effets électrophysiologiques de l'escitalopram, du S-DDCT, du R-DDCT, du citalopram racémique,

Le DDCT et d'autres ISRS ont été examinés dans le modèle cardiaque de cobaye de Langendorff. De

0,5-2,5  $\mu$ M tous les ISRS ont provoqué une augmentation de l'intervalle PQ, accompagnée d'une activité inotrope négative. Aucun des ISRS testés ni le S-DDCT n'ont eu d'effet sur l'intervalle QT, alors que

Le R-DDCT et le DDCT l'ont prolongé aux concentrations les plus élevées de 2,5 mcM.

Des doses d'escitalopram de 1, 3 ou 6 mg/kg ont été perfusées i.v. plus de 2 heures chez des chiens conscients. Les taux sériques atteints en fin de perfusion n'ont pas induit d'attaques convulsives. Même la dose la plus élevée d'escitalopram (correspondant à 15-21 fois la  $C_{max}$  chez l'homme à la dose de 20 mg/jour) a été associée à une variation mineure de l'intervalle PR, qui a été considéré comme étant dans les limites physiologiques. L'intervalle QT n'a pas été affecté. Il n'y avait pas d'action particulière sur l'ECG en dehors de quelques modifications de la morphologie des ondes T précordiales, qui ont été observées avec de nombreux autres médicaments du SNC.

### **Dégénérescence/atrophie rétinienne chez des rats ayant reçu du citalopram racémique**

Dans l'étude de cancérogénicité chez le rat, une légère augmentation liée à la dose de l'opacité du cristallin a été observée, affectant uniquement les mâles. De plus, une augmentation de l'incidence/de la gravité de la dégénérescence/atrophie rétinienne a été observée dans le groupe à dose élevée (80 mg/kg/jour). L'incidence était plus élevée chez les femelles, cependant, plus de femelles que de rats mâles ont survécu à l'étude. Un pathologiste indépendant a conclu que les modifications rétiniennes étaient très probablement liées à la dilatation pupillaire induite par le médicament (mydriase), ce qui augmentait le risque de lésions rétiniennes chez le rat albinos déjà sensible à la lumière.

### **Convulsions et décès chez les chiens ayant reçu du citalopram racémique**

Des études de toxicité chez le chien ont révélé que l'administration de citalopram entraînait des arythmies ventriculaires mortelles. Par conséquent, des études ont été entreprises pour élucider le mécanisme de cet effet et déterminer sa pertinence pour l'homme.

Les études ont montré que (1) i.v. une perfusion de citalopram, à la dose de 20 mg/kg, a entraîné des convulsions. Les taux sanguins de citalopram étaient de 1950 ng/mL à cette dose. En présence de diazépam, également perfusé par voie intraveineuse, des doses plus élevées de citalopram pourraient être perfusées, à savoir jusqu'à 70 mg/kg (6800 ng/mL). (2) La perfusion intraveineuse du métabolite didéméthyle du citalopram a provoqué un allongement de l'intervalle QT à des doses allant de 5 à 22 mg/kg. Les concentrations sanguines du métabolite étaient de 300 ng/mL à la dose de 5 mg/kg. L'allongement de l'intervalle QT était dose-dépendant. (3) Lorsque le citalopram, 20 mg/kg, et le didéméthylcitalopram, 5 mg/kg, ont été perfusés simultanément (en présence de diazépam afin de prévenir les convulsions), 5 chiens sur 9 sont décédés en raison d'une fibrillation ventriculaire. A ces doses, les taux plasmatiques de citalopram et de didéméthylcitalopram étaient 1950 ng/mL et 300 ng/mL, respectivement.

Comme le montre le tableau ci-dessous, il existe une différence substantielle entre les taux plasmatiques de citalopram et de son métabolite chez le chien et chez l'homme aux doses thérapeutiques recommandées.

<b>Traitement</b>	<b>Chien</b> Fibrillation ventriculaire	<b>Patients</b> Concentrations à l'état d'équilibre à la dose de 40 mg/jour de citalopram
citalopram dosé à 20 mg/kg	1950 ng/mL	83 ng/mL
<b>plus</b> didéméthylcitalopram à 5 mg/kg	300 ng/mL	5,2 ng/mL

En résumé, le profil d'innocuité de l'escitalopram est similaire à celui du citalopram racémique, à l'exception d'une incidence plus élevée d'inflammation cardiaque à des doses proportionnelles. De plus, l'utilisation clinique de l'escitalopram est étayée par la vaste expérience de sécurité clinique avec les ISRS en général et le citalopram racémique en particulier.

La NOEL chez le rat est de 40 mg/kg/jour PO, à l'exclusion de la phospholipidose observée avec de nombreux médicaments cationiques amphophiles. À ce niveau de dose, les taux plasmatiques C<sub>max</sub> d'escitalopram chez le rat au cours d'une étude de 13 semaines sont de 1076 à 1383 nM, c'est-à-dire environ 8 à 11 fois l'exposition humaine de 131 nM après administration répétée à la dose maximale recommandée de 20 mg/jour .

### Toxicité subchronique et à doses répétées

Des tests oraux comparatifs de 4 et 13 semaines et de transition ont été menés avec l'escitalopram et le citalopram racémique chez le rat. Un test séparé de 60 jours a également été réalisé en utilisant le rat comme modèle.

Dans l'expérience de 4 semaines, la dose la plus élevée des deux médicaments (60 mg/kg/jour) a entraîné un léger retard de la prise de poids, de légers changements dans la fonction hépatique et une phospholipidose dans divers tissus. A la dose de 60 mg/kg/jour, les signes de phospholipidose ont été plus marqués chez les animaux ayant reçu du citalopram racémique.

Dans les expériences de toxicité de 13 semaines chez le rat, il a été démontré que le profil des actions toxiques de l'escitalopram était similaire à celui du citalopram. Les actions toxiques comprenaient principalement une hypertrophie hépatique et une inflammation du myocarde à des doses élevées, ainsi qu'une phospholipidose typique observée avec de nombreux médicaments cationiques amphophiles. Il y avait également des signes cliniques, notamment une prise de poids réduite, une sédation et des tremblements. La dose sans effet observé (NOEL) était d'environ 5 à 10 mg/kg/jour pour les deux composés.

### Toxicocinétique

La pharmacocinétique/toxicocinétique de l'escitalopram observée dans les études de 4 et 13 semaines réalisées chez le rat est apparue comparable après l'administration d'escitalopram ou de citalopram racémique. Les concentrations plasmatiques ont également été déterminées dans plusieurs études de toxicité. Le tableau ci-dessous résume les paramètres toxicocinétiques d'une étude de 13 semaines chez le rat par rapport aux paramètres pharmacocinétiques chez l'homme.

Étude/ espèce	Dose d'ESC (mg/kg/jour) Voie orale	Sexe	C <sub>max</sub> (nmol/L)	ASC <sub>0-t</sub> (h·nmol/L)	Ratio des valeurs de l'ASC chez l'animal et l'humain			
					10 mg/jour		20 mg/jour <sup>3</sup>	
					C <sub>max</sub>	ASC <sub>0-t</sub>	C <sub>max</sub>	ASC <sub>0-t</sub>
<b>ESCITALOPRAM</b>								
<b>13 sem. chez le rat (jour 90)</b>	10	M	181	643	2,9x	0,6x	1,4x	0,3x
	40		1076	6552	17x	5,9x	8,2x	2,9x
	120 <sup>1</sup>		ind.	ind.	ind.	ind.	ind.	ind.
	10	F	775	1199	12x	1,1x	5,9x	0,5x
	40		1383	9165	22x	8,3x	11x	4,1x
	120 <sup>1</sup>		2066	19 609	33x	18x	16x	8,7x
<b>doses</b>	10 mg/jour	les deux	63	1109	-	-	-	-

<b> multiples chez l'humain<sup>2</sup> (jour 24)</b>	20 mg/jour <sup>3</sup>		131	2250				
<b>S-DCT</b>								
<b>13 sem. chez le rat (jour 90)</b>	10	M	305	1094	13x	2,2x	6,9x	1,2x
	40		<i>1383</i>	<i>17 843</i>	<i>58x</i>	<i>36x</i>	<i>31x</i>	<i>20x</i>
	120 <sup>1</sup>		ind.	ind.	ind.	ind.	ind.	ind.
	10	F	302	739	13x	1,5x	6,9x	0,8x
	40		<i>734</i>	<i>10 232</i>	<i>31x</i>	<i>21x</i>	<i>17x</i>	<i>12x</i>
	120 <sup>1</sup>		1585	28 668	66x	59x	36x	32x
<b>doses multiples chez l'humain<sup>2</sup> (jour 24)</b>	10 mg/jour	les deux	24	489	-	-	-	-
	20 mg/jour <sup>3</sup>		44	883				
<b>S-DDCT</b>								
<b>13 sem. chez le rat (jour 90)</b>	10	M	48	367	16x	6,1x	13x	5,0x
	40		<i>316</i>	<i>5123</i>	<i>105x</i>	<i>85x</i>	<i>85x</i>	<i>69x</i>
	120 <sup>1</sup>		ind.	ind.	ind.	ind.	ind.	ind.
	10	F	38	315	13x	5,3x	10x	4,3x
	40		<i>149</i>	<i>2510</i>	<i>50x</i>	<i>42x</i>	<i>40x</i>	<i>34x</i>
	120 <sup>1</sup>		395	8535	132x	142x	107x	115x
<b>doses multiples chez l'humain<sup>2</sup> (jour 24)</b>	10 mg/jour	les deux	3,0	60	-	-	-	-
	20 mg/jour <sup>3</sup>		3,7	74				
<sup>1</sup> La dose de 120 mg/kg/jour a été réduite à 100 mg/kg/jour chez les mâles le jour 13 et de nouveau chez les rats des deux sexes à 80 mg/kg/jour au cours de la semaine 6. <sup>2</sup> n = 17 (10 mg) ou n = 16 (30 mg) <sup>3</sup> La dose de 20 mg/jour est évaluée d'après la moyenne des résultats obtenus à 10 et à 30 mg/jour. Les nombres en <i>italique</i> correspondent à la dose sans effet observé (40 mg/kg/jour) quant aux effets cardiaques. Ind. : indéterminé								

Des marges d'exposition d'environ jusqu'à 10 fois la dose thérapeutique maximale pour la molécule mère et jusqu'à environ 30 à 140 fois pour les métabolites ont été produites dans les divers tests de toxicité de l'escitalopram. Les données indiquent que le rat ressemble le plus à l'homme dans son métabolisme. Le rapport R/S chez le rat pour le citalopram et ses métabolites, DCT et DDCT, est comparable à celui observé chez l'homme. Cependant, il existe certaines différences quantitatives dans la pharmacocinétique et le métabolisme du citalopram et de l'escitalopram chez l'homme et chez l'animal. Le plus important est le moindre degré de métabolisme de premier passage chez l'homme par rapport aux animaux, ce qui entraîne des taux circulants proportionnellement plus faibles de S-DCT et de S-DDCT chez l'homme.

### Cancérogénicité

Des tests complets de cancérogénicité du citalopram racémique ont été menés chez la souris et le rat. Le citalopram racémique n'a montré aucun signe de potentiel carcinogène dans la souche de souris NMRI/BOM à des doses quotidiennes de 40 à 240 mg/kg (1,5 an) et dans la souche de rats COBS WI à 8 à 80 mg/kg (2 ans). qu'une incidence accrue de carcinome de l'intestin grêle chez les rats traités avec 8 et 24 mg/kg/jour de citalopram racémique. Ces dernières doses sont approximativement équivalentes à une dose d'escitalopram de 2 à 6 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme, exprimée en mg/m<sup>2</sup>. Aucun effet de ce type n'a été observé chez les rats traités avec une dose de 80 mg/kg/jour. Pour les mêmes raisons que celles utilisées précédemment, on peut conclure que l'escitalopram n'est pas cancérogène.

### **Génotoxicité :**

Une vaste batterie de tests in vitro et in vivo du citalopram racémique a été menée. Le citalopram racémique n'a pas montré d'activité mutagène dans la plupart des tests in vitro (test d'Ames Salmonella ; test d'aberration chromosomique dans des lymphocytes humains en culture ; test de mutation génique dans un lymphome de souris en culture L5178Y) et in vivo (test du micronoyau ; synthèse d'ADN non programmée). Cependant, le citalopram racémique était mutagène dans le test de mutation inverse bactérienne in vitro (test d'Ames) dans 2 des 5 souches bactériennes (Salmonella TA98 et TA1537) en l'absence d'activation métabolique. Le citalopram racémique s'est révélé clastogène dans le test in vitro sur cellules pulmonaires de hamster chinois, en présence et en l'absence d'activation métabolique.

### **Toxicologie reproductive et développementale :**

Lorsque du citalopram racémique a été administré par voie orale à 16 rats mâles et 24 rats femelles avant et pendant l'accouplement et la gestation à des doses de 16, 32, 48 et 72 mg/kg/jour, l'accouplement a diminué à toutes les doses et la fertilité a diminué à la dose  $\geq$  32 mg/kg/jour. La durée de gestation a été augmentée à 48 mg/kg/jour.

Des tests de toxicité maternelle et fœtale et de toxicité péri- et post-natale de l'escitalopram ont été réalisés chez le rat. Une dose élevée de citalopram racémique a été incluse à titre de comparaison.

Dans une étude de toxicité sur le développement embryo-fœtal avec l'escitalopram (56, 112 ou 150 mg/kg/jour) et le citalopram racémique (70 mg/kg/jour) chez des rats femelles pendant la période d'organogenèse des effets embryo-fœtaux (réduction du poids corporel du fœtus et retards d'ossification) n'ont été observés qu'à des doses  $\geq$  112 mg/kg/jour (environ  $\geq$  56 fois la dose humaine maximale recommandée de 20 mg/jour d'escitalopram sur une base de surface corporelle [mg/m<sup>2</sup>]). Des effets similaires ont été observés avec le citalopram racémique. Ces doses étaient également associées à une toxicité maternelle.

Dans une précédente étude distincte de toxicité pour le développement embryo-fœtal avec des effets embryo-fœtaux de citalopram racémique en termes de diminution de la croissance et de la survie fœtales, une incidence accrue d'anomalies fœtales (y compris des malformations cardiovasculaires et squelettiques et des retards d'ossification) a été notée à 112 mg/kg/jour (environ 18 fois la dose humaine maximale recommandée de 60 mg/jour de citalopram sur une base de surface corporelle [mg/m<sup>2</sup>]).

Dans une étude de toxicité sur le développement embryo-fœtal avec du citalopram racémique (0,8, 3,2 ou 12,8 mg/kg/jour chez des lapines pendant la période d'organogenèse, aucun effet sur le développement embryo-fœtal n'a été noté. La NOEL pour la toxicité maternelle était de 3,2 mg/kg /jour et 12,8 mg/kg/jour pour la toxicité développementale.

Lorsque des rats femelles ont été traitées par voie orale avec de l'escitalopram (6, 12, 24 ou 48 mg/kg/jour) ou du citalopram racémique (12 ou 48 mg/kg/jour) pendant la grossesse et pendant le sevrage, les doses élevées ont été associées à une augmentation de la progéniture mortalité au cours des 4 premiers jours et retard de croissance persistant de la progéniture à 48 mg/kg/jour pour les deux composés. La NOEL pour la toxicité maternelle et reproductive du citalopram était de 12 mg/kg/jour. La NOEL correspondante et la dose sans effet nocif observé (NOAEL) pour l'escitalopram pour les effets sur la reproduction et la mère étaient de 24 mg/kg/jour, soit environ 12 fois la dose humaine maximale recommandée sur une base en mg/m<sup>2</sup>.

### **Fertilité masculine**

Les données animales ont montré que certains ISRS induisent une réduction de l'indice de fertilité et de l'indice de grossesse, une réduction du nombre d'implantations et des spermatozoïdes anormaux à une exposition bien supérieure à l'exposition humaine. Le citalopram s'est en outre avéré génotoxique pour les cellules germinales de souris aux doses humaines recommandées après 4 semaines d'exposition chronique, entraînant une inc ruptures de brins d'ADN de spermatozoïdes, spermatocytes primaires aberrants et dommages oxydatifs à l'ADN. Aucune donnée animale relative à cet aspect n'est disponible pour l'escitalopram.

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI**

1. Ciprallex® (comprimés d'oxalate d'escitalopram (sous forme d'escitalopram), 5, 10, 15, 20 mg), contrôle de présentation 253398, monographie de produit, Lundbeck Canada Inc., 12 janvier 2022.



## RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

### LISEZ CECI POUR UNE UTILISATION SÉCURISÉE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Pr TARO-ESCITALOPRAM

##### Comprimés d'escitalopram

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **TARO-ESCITALOPRAM** et chaque fois que vous recevez une recharge. Cette notice est un résumé et ne vous dira pas tout sur ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre état de santé et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TARO-ESCITALOPRAM**.

##### À quoi sert TARO-ESCITALOPRAM?

TARO-ESCITALOPRAM est utilisé pour soulager les symptômes de dépression, d'anxiété ou de trouble obsessionnel-compulsif (TOC) chez les adultes. Votre médecin continuera d'évaluer si TARO-ESCITALOPRAM est toujours sûr et efficace pour vous si vous le prenez pendant une longue période.

##### Comment TARO-ESCITALOPRAM agit-il ?

TARO-ESCITALOPRAM est connu comme un antidépresseur et appartient à un groupe de médicaments appelés (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)). TARO-ESCITALOPRAM agit en augmentant les niveaux d'une substance chimique dans le cerveau appelée sérotonine. Des changements dans la quantité de sérotonine dans votre cerveau peuvent contribuer au développement de la dépression et des maladies connexes.

##### Quels sont les ingrédients de TARO-ESCITALOPRAM ?

Ingrédient médicinal : Oxalate d'escitalopram

Ingrédients non médicinaux : dioxyde de silice colloïdale, copovidone, croscarmellose sodique, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, talc purifié, dioxyde de titane.

##### TARO-ESCITALOPRAM est offert sous les formes posologiques suivantes :

Sous forme de comprimés contenant 10 mg ou 20 mg d'escitalopram (sous forme d'oxalate d'escitalopram).

##### N'utilisez pas TARO-ESCITALOPRAM si :

- vous êtes allergique à l'oxalate d'escitalopram
- vous êtes allergique à l'un des autres ingrédients de TARO-ESCITALOPRAM ou à un composant du contenant
- vous prenez également le médicament pimozide, utilisé pour traiter la schizophrénie
- vous prenez actuellement ou avez pris récemment des médicaments appelés antidépresseurs de la monoamine oxydase tels que le sulfate de phénelzine, la tranilcypromine ou le moclobémide, ou d'autres inhibiteurs de la monoamine oxydase tels que le linézolide, le bleu de méthylène, la sélégiline.
- on vous a dit que vous aviez un allongement de l'intervalle QT ou qu'on vous a diagnostiqué un syndrome du QT long congénital

**Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre TARO-ESCITALOPRAM. Parlez de toute condition ou problème de santé que vous pourriez avoir, y compris si vous :**

- avez des problèmes cardiaques
- souffrez de diabète. TARO-ESCITALOPRAM peut rendre plus difficile le contrôle de votre glycémie
- avez des problèmes de foie ou de rein
- souffrez ou avez souffert d'un trouble convulsif
- avez ou avez eu des épisodes maniaques ou avez reçu un diagnostic de trouble bipolaire
- recevez une thérapie électroconvulsive (ECT)
- souffrez d'un trouble de la coagulation ou on vous a dit que votre taux de plaquettes est faible
- avez des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT/QTc (activité électrique anormale du cœur).
- présentez des troubles électrolytiques tels qu'un faible taux de potassium, de magnésium ou de calcium dans le sang) ou des affections susceptibles d'entraîner des troubles tels que vomissements, diarrhée, déshydratation
- avez eu une fracture osseuse récente ou on vous a dit que vous souffriez d'ostéoporose ou que vous présentiez des facteurs de risque d'ostéoporose
- prenez des médicaments (sur ordonnance ou en vente libre) ou avez pris au cours des 14 derniers jours, en particulier des inhibiteurs de la monoamine oxydase, du pimozide, tout autre antidépresseur, des triptans utilisés pour traiter les migraines, du lithium, des opioïdes (y compris pour traiter la douleur ou la toxicomanie ) ou des médicaments contenant du tryptophane.
- avez déjà eu une réaction allergique à un médicament ou à l'un des ingrédients mentionnés dans cette notice.
- ont des habitudes de consommation d'alcool et/ou de drogues illicites.
- prenez du millepertuis, un produit à base de plantes utilisé pour traiter la dépression.

**Autres avertissements à connaître :**

Il est important que vous et votre médecin parliez régulièrement de la façon dont vous vous sentez pendant que vous prenez TARO-ESCITALOPRAM.

TARO-ESCITALOPRAM ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

**Problèmes émotionnels ou comportementaux nouveaux ou aggravés**

Lorsque vous commencez à prendre TARO-ESCITALOPRAM, ou lorsque votre dose est modifiée, vous pourriez vous sentir moins bien au lieu de vous sentir mieux. Vous pouvez éprouver des sentiments nouveaux ou aggravés d'agitation, d'hostilité ou d'anxiété.

**Automutilation et suicide**

Les pensées et actions suicidaires peuvent survenir dans n'importe quel groupe d'âge, mais peuvent être plus probables chez les patients âgés de 18 à 24 ans. Si vous avez des pensées

d'automutilation ou de suicide à tout moment, contactez votre médecin ou rendez-vous **immédiatement** à l'hôpital. Cela est plus probable si vous avez déjà eu des pensées autodestructrices ou suicidaires. Dites à votre médecin si vous avez déjà eu ces pensées. De cette façon, ils vous surveilleront de plus près pendant que vous prenez TARO-ESCITALOPRAM.

Vous pouvez également trouver utile de dire à un parent ou à un ami proche que vous êtes déprimé. Demandez-leur de lire cette notice. Demandez-leur de vous dire s'ils pensent que votre dépression s'aggrave ou s'ils s'inquiètent de changements dans votre comportement. Cherchez de l'aide médicale s'ils remarquent que ceux-ci s'aggravent.

### **Activation d'épisodes maniaques**

Si vous avez ou avez déjà eu des épisodes maniaques ou si vous avez reçu un diagnostic de trouble bipolaire, dites-le à votre médecin. TARO-ESCITALOPRAM doit être utilisé avec prudence si vous avez déjà eu des épisodes maniaques/hypomaniaques. Certains patients atteints d'un trouble bipolaire (aussi appelé « dépression maniaque ») peuvent entrer en phase maniaque lorsqu'ils commencent à prendre TARO-ESCITALOPRAM. Parlez-en à votre médecin si vous avez des symptômes maniaques comme une activité physique excessive, un comportement hyperactif ou une pensée accélérée, plus d'énergie, des difficultés à dormir, des pensées qui se bousculent, un comportement imprudent, une joie ou une irritabilité excessives, une plus grande abondance ou rapidité de parole.

### **Saignements**

Avant de prendre TARO-ESCITALOPRAM, informez votre médecin de tout problème de coagulation que vous pourriez avoir, y compris un faible taux de plaquettes. Les médicaments de la classe dont fait partie TARO-ESCITALOPRAM peuvent augmenter le risque de saignements, tels que les saignements de nez, les ecchymoses (bleus), voire des hémorragies mortelles. Ces saignements sont plus probables si vous avez déjà eu des problèmes de coagulation ou si vous prenez d'autres médicaments connus pour agir sur la coagulation. Demandez à votre médecin quels médicaments pourraient augmenter le risque de saignements.

### **Grossesse**

Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir, dites-le à votre médecin avant de prendre TARO-ESCITALOPRAM. Vous ne devez pas prendre TARO-ESCITALOPRAM si vous êtes enceinte à moins que vous ayez discuté des risques avec votre médecin et décidé avec lui que vous devriez le prendre. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez TARO-ESCITALOPRAM, dites-le immédiatement à votre médecin. Si vous prenez TARO-ESCITALOPRAM en fin de grossesse, vous pourriez avoir des saignements vaginaux abondants peu de temps après l'accouchement.

### **Effets sur les nouveau-nés**

Quelques nouveau-nés dont la mère avait pris un médicament comme TARO-ESCITALOPRAM durant leur grossesse ont eu des problèmes à la naissance. Ces problèmes ont nécessité une hospitalisation prolongée, un soutien respiratoire ou une alimentation par gavage. Voici une liste de symptômes possibles :

difficulté à s'alimenter et/ou à respirer;

- peau bleuâtre;

- convulsions;
- variations de la température corporelle;
- vomissements;
- faible taux sanguin de sucre (glycémie);
- tension ou relâchement excessif des muscles;
- réflexes vifs;
- tremblements;
- énervement;
- irritabilité;
- faiblesse;
- somnolence, difficultés de sommeil et pleurs constants.

Dans la plupart des cas, la mère avait pris un tel médicament durant le troisième trimestre de sa grossesse. Ces symptômes sont causés par le médicament lui-même ou l'arrêt soudain du traitement. En général, ces symptômes disparaissent avec le temps. Cependant, si votre bébé a n'importe lequel de ces symptômes, communiquez avec votre médecin le plus rapidement possible.

### **Hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN)**

Si vous prenez TARO-ESCITALOPRAM en fin de grossesse, votre nouveau-né pourrait souffrir d'une maladie pulmonaire grave appelée « hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né » (HTAPPN). Cette maladie provoque des difficultés respiratoires chez le nouveau-né peu de temps après la naissance. Sa respiration peut être plus rapide et sa peau peut être bleuâtre. Ces symptômes apparaissent généralement dans les 24 heures suivant la naissance. Si cela arrive à votre nouveau-né, obtenez de l'aide médicale immédiatement.

### **Allaitement**

Si vous allaitez ou pensez le faire, dites-le à votre médecin. TARO-ESCITALOPRAM passe dans le lait maternel. On ne sait pas si c'est sécuritaire pour votre bébé. Vous ne devez pas allaiter votre bébé si vous prenez TARO-ESCITALOPRAM à moins que votre médecin et vous-même en ayez discuté et décidé que vous devriez courir ce risque.

### **Effets sur l'activité électrique du cœur**

TARO-ESCITALOPRAM exerce sur l'activité électrique du cœur un effet connu sous le nom d'allongement de l'intervalle QT/QTc (anomalie de l'activité électrique du cœur). Le rythme cardiaque peut s'en trouver perturbé (arythmies/dysrythmies) et ainsi entraîner des étourdissements, des palpitations (sensation de battements cardiaques rapides, très forts ou irréguliers), un évanouissement ou un arrêt cardiaque. Ces problèmes sont plus probables chez les patients qui présentent des facteurs de risque, comme une maladie cardiaque ou une crise cardiaque, ou qui prennent certains médicaments pouvant interagir avec l'activité du cœur. Si vous avez des symptômes d'un rythme cardiaque perturbé (fréquence ou rythme cardiaques anormaux), comme des étourdissements, des palpitations (sensation de battements cardiaques rapides, très forts ou irréguliers) ou un évanouissement, vous devez obtenir une aide médicale immédiate.

### **Toxicité sérotoninergique**

La toxicité sérotoninergique est aussi connue sous le nom de syndrome sérotoninergique. TARO-ESCITALOPRAM peut causer ce syndrome rare mais potentiellement mortel, lequel peut entraîner de graves changements dans la façon dont votre cerveau, vos muscles et votre appareil digestif fonctionnent. Un syndrome sérotoninergique peut apparaître si vous prenez TARO-ESCITALOPRAM avec certains antidépresseurs ou antimigraineux.

Voici les symptômes possibles d'une toxicité sérotoninergique :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- secousses, contractions ou rigidité musculaires, réflexes trop vifs, perte de coordination;
- battements cardiaques rapides, variations de la pression sanguine;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, sautes d'humeur, perte de conscience et coma.

### **Effets sur la fonction sexuelle**

La prise de médicaments comme TARO-ESCITALOPRAM pourrait causer des symptômes de dysfonction sexuelle. Dans certains cas, ces symptômes persistent après l'arrêt du traitement par TARO-ESCITALOPRAM. Si vous avez des symptômes sexuels comme une diminution du désir, de la performance ou de la satisfaction, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Risque de fracture**

Prendre TARO-ESCITALOPRAM peut augmenter votre risque de fracture si vous êtes âgé, atteint d'ostéoporose ou particulièrement vulnérable aux fractures. 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**

TARO-ESCITALOPRAM peut causer une dilatation de la pupille, ce qui peut 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 TARO-ESCITALOPRAM 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 vos yeux enflent ou deviennent rouges.

### **Conduite automobile ou utilisation de machines**

TARO-ESCITALOPRAM peut nuire à votre capacité de conduire ou d'utiliser des machines. Vous ne devez pas conduire ni manier de machines tant que vous ne connaissez pas les effets de TARO-ESCITALOPRAM sur vous. Ne conduisez pas ni n'utilisez de machines si TARO-ESCITALOPRAM nuit à votre capacité de le faire en toute sécurité.

### **Symptômes de retrait**

Contactez votre médecin avant d'arrêter de prendre TARO-ESCITALOPRAM ou d'en réduire la dose. Si vous arrêtez de prendre TARO-ESCITALOPRAM ou en réduisez la dose soudainement, ou si vous ratez une dose, vous pourriez avoir les symptômes suivants : étourdissements, rêves inhabituels, troubles sensoriels comme une sensation de chocs électriques, agitation, anxiété, indifférence émotionnelle, difficultés de concentration, maux de tête, migraines, tremblements,

nausées, vomissements, transpiration ou d'autres symptômes. Si vous avez ces symptômes ou tout autre symptôme, parlez-en à votre médecin immédiatement. Il ajustera peut-être la dose de TARO-ESCITALOPRAM pour atténuer vos symptômes

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits alternatifs**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

**N'utilisez pas TARO-ESCITALOPRAM si vous prenez ou avez pris récemment :**

- Inhibiteur de la monoamine oxydase comme la phénelzine, la tranylcypromine, le moclobémide ou la sélégiline, le linézolide (un antibiotique) ou le bleu de méthylène (intraveineux)
- Pimozide

**Les éléments suivants peuvent interagir avec TARO-ESCITALOPRAM :**

- médicaments pour traiter les troubles du rythme cardiaque (antiarythmiques)
  - antipsychotiques, utilisés pour traiter la schizophrénie
  - les opioïdes (y compris pour la douleur, la toxicomanie ou l'anesthésie) tels que la méthadone, la buprénorphine, le tramadol, le fentanyl, le tapentadol, la mépéridine ou la pentazocine.
  - médicaments pour traiter les infections
  - diurétiques (diurétiques)
  - les laxatifs (y compris les lavements)
  - autres ISRS (citalopram) ou tout autre antidépresseur (p. ex., imipramine, désipramine) utilisés pour traiter la dépression
  - lithium, utilisé pour traiter les troubles de l'humeur
  - tryptophane, pour aider au sommeil ou traiter l'anxiété
  - la cimétidine, pour les problèmes d'acidité
  - triptans (par exemple, sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan), pour la migraine
  - fluconazole, pour le traitement des infections fongiques
  - kétoconazole, pour le traitement des infections fongiques
  - l'itraconazole, pour le traitement des infections fongiques
  - warfarine, utilisée pour prévenir la formation de caillots sanguins
  - oméprazole, utilisé pour traiter les problèmes d'estomac
  - tout produit à base de plantes tel que le millepertuis
  - certains médicaments qui peuvent affecter la coagulation du sang et augmenter les saignements, tels que les anticoagulants oraux (par exemple, la warfarine, le dabigatran), l'acide acétylsalicylique (par exemple, l'Aspirine®) et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (par exemple, l'ibuprofène)
  - certains médicaments utilisés pour traiter la toux, comme le dextrométhorphan
- Évitez de boire de l'alcool pendant que vous prenez TARO-ESCITALOPRAM.

**Comment prendre TARO-ESCITALOPRAM :**

- Prenez TARO-ESCITALOPRAM exactement comme votre médecin vous l'a indiqué.
- Avalez les comprimés entiers avec de l'eau. Ne les mâchez pas.
- Vous pouvez prendre TARO-ESCITALOPRAM avec ou sans nourriture
- Prenez TARO-ESCITALOPRAM une fois par jour à la même heure chaque jour
- Continuez à prendre TARO-ESCITALOPRAM même si vous ne vous sentez pas mieux. Cela peut prendre plusieurs semaines pour que cela fonctionne et l'amélioration peut être progressive
- Continuez à prendre TARO-ESCITALOPRAM aussi longtemps que votre médecin vous le recommande. N'arrêtez pas brusquement de prendre TARO-ESCITALOPRAM même si vous vous sentez mieux, à moins que votre médecin ne vous l'ait dit.
- Ne prenez jamais plus de TARO-ESCITALOPRAM que la quantité prescrite par votre médecin.
- Suivez toutes les instructions données par votre médecin.

#### **Dose habituelle :**

La dose habituelle est d'un comprimé à 10 mg une fois par jour. Votre médecin peut vous prescrire une dose plus faible si vous êtes âgé, avez des problèmes de foie ou dans d'autres situations.

#### **Surdosage :**

Certains des signes d'un surdosage peuvent être des étourdissements, des tremblements, de l'agitation, de la transpiration, de la somnolence, un coma, des nausées, des vomissements, une modification du rythme cardiaque, une diminution de la tension artérielle et des convulsions.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez en avez pris trop TARO-ESCITALOPRAM, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

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

#### **Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation de TARO-ESCITALOPRAM ?**

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez avoir en prenant TARO-ESCITALOPRAM. Si vous ressentez des effets secondaires non mentionnés ici, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- nausée,
- augmentation de la transpiration,
- diarrhée,
- fatigue,
- fièvre,
- constipation,
- nez bouché ou qui coule,
- trouble du sommeil,
- perte d'appétit,

- Augmentation de l'appétit,
- augmentation du poids,
- diminution de l'intérêt pour le sexe,
- diminution de la capacité à atteindre l'orgasme,
- dysérection,
- anxiété,
- agitation,
- rêves anormaux,
- des difficultés à s'endormir,
- somnolence,
- bâillement,
- tremblement (tremblement),
- picotements de la peau,
- vertiges,
- bouche sèche,
- brûlures d'estomac,
- douleurs musculaires et articulaires,
- douleurs à l'estomac et modifications du rythme cardiaque,
- fracture de l'os.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est sévère</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>PEU FRÉQUENTS</b>			
<b>Réactions allergiques</b> : rougeur, urticaire, démangeaisons, enflure des lèvres, du visage, de la langue, de la gorge, difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflement, éruptions cutanées, ampoules, plaies ou douleurs au niveau de la bouche ou des yeux			<b>X</b>
<b>Réactions allergiques</b> : éruptions cutanées seulement, urticaire seulement		<b>X</b>	



<p><b>Modification du contrôle du sucre sanguin chez les patients diabétiques</b></p> <p><b>Hypoglycémie</b> (diminution du taux de sucre dans le sang) : étourdissements, manque d'énergie, envie de dormir, maux de tête, tremblement ou transpiration</p> <p><b>Hyperglycémie</b> (augmentation du taux de sucre dans le sang) : plus grande soif, envie d'uriner plus fréquente, faiblesse, confusion, haleine fruitée</p>		X	
<p><b>Saignements</b> : ecchymoses (bleus) ou saignements de la peau, du nez ou d'autres régions, qui durent plus longtemps que d'habitude</p>		X	
<p><b>Hallucinations</b> : visions ou sons étranges</p>		X	
<p><b>Manie</b> : hyperactivité physique, comportementale ou mentale, trop-plein d'énergie, perturbation du sommeil, pensées qui se bousculent, imprudences, joie ou irritabilité excessives, abondance ou rapidité de parole</p>		X	
<p><b>Mouvements incontrôlables du corps ou du visage</b></p>		X	
<p><b>Incapacité d'uriner</b></p>		X	
<p><b>RARES</b></p>			
<p><b>Toxicité sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques</b> (divers symptômes causés par un taux élevé de sérotonine dans l'organisme) : combinaison de la plupart ou de la totalité des symptômes suivants : confusion, agitation, transpiration, tremblements, frissons, forte fièvre, hallucinations, secousses musculaires, rigidité musculaire, sentiment d'être très agité ou irritable, battements cardiaques rapides. Le problème peut s'aggraver au point de causer une perte de conscience.</p>			X
<p><b>Faible taux de sodium dans le sang</b> : fatigue, faiblesse, confusion s'accompagnant de douleurs, de raideurs ou d'un manque de coordination musculaires</p>		X	
<p><b>Glaucome à angle fermé</b> (augmentation de la pression dans l'œil, changements visuels, comme vision floue ou brouillée) : douleur oculaire, changements visuels, enflure ou rougeur des yeux ou du pourtour des yeux</p>			X
<p><b>TRÈS RARES</b></p>			

<b>Crises convulsives</b> : perte de conscience s'accompagnant de tremblements incontrôlables			<b>X</b>
<b>Trouble du foie</b> : nausées, vomissements, perte d'appétit avec démangeaisons, jaunissement de la peau ou des yeux et urines foncées			<b>X</b>
<b>Saignements gastrointestinaux</b> : vomissements de sang ou sang dans les selles			<b>X</b>
<b>Apparition ou aggravation de problèmes émotifs ou comportementaux</b> : anxiété, hostilité ou impulsivité <b>Acathisie</b> : sensation d'agitation et incapacité de rester assis ou debout sans bouger		<b>X</b>	
<b>Automutilation et suicide</b> : vous pensez à vous faire du mal ou à vous tuer.			<b>X</b>
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Perturbation du rythme cardiaque</b> (fréquence ou rythme cardiaque anormal[e]) : étourdissements, palpitations (sensation de battements cardiaques rapides, très forts ou irréguliers), évanouissement		<b>X</b>	
<b>Hémorragie post-partum</b> (saignements vaginaux abondants peu de temps après l'accouchement) : saignements vaginaux excessifs après l'accouchement		<b>X</b>	
<b>Symptômes après l'arrêt du traitement ou une réduction de la dose</b> : étourdissements, rêves inhabituels, troubles sensoriels comme une sensation de chocs électriques, agitation, anxiété, indifférence émotionnelle, difficultés de concentration, maux de tête, migraine, tremblements, nausées, vomissements, transpiration.		<b>X</b>	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui n'est pas répertorié ici ou qui s'aggrave Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui n'est pas répertorié ici ou qui s'aggrave suffisamment pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Signaler les effets secondaires**

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- Visiter la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour savoir comment déclarer en ligne, par courrier ou par fax ; ou
- Appel sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

### **Stockage:**

- Gardez TARO-ESCITALOPRAM hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez TARO-ESCITALOPRAM à température ambiante (15 à 30 °C) dans un endroit sec et gardez le contenant bien fermé.

### **Si vous voulez plus d'informations sur TARO-ESCITALOPRAM :**

- Parlez-en à votre professionnel de la santé
- Trouvez la monographie complète du produit qui est préparée pour les professionnels de la santé et qui comprend ces Renseignements pour les patients sur les médicaments en visitant le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/drug-products/drug-product-database.html>); ou en appelant le 1-866-840-1340.

Ce dépliant a été préparé par :

Sun Pharma Canada Inc.,  
Brampton (Ontario) L6T 1C1

Dernière révision : 2 septembre 2022

Toutes les marques sont la propriété de leurs propriétaires respectifs.