

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,  
À L'INTENTION DES PATIENTS

Pr **TEVA-ESCITALOPRAM**

Comprimés d'oxalate d'escitalopram

Comprimés d'escitalopram (sous forme d'oxalate d'escitalopram) à 10 mg et 20 mg,  
pour administration orale

Norme Teva

Antidépresseur

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
M1B 2K9  
Canada  
[www.tevanada.com](http://www.tevanada.com)

Date d'autorisation initiale :  
Le 10 septembre 2014

Date de révision :  
Le 16 août 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 264520

## MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie</a>	08/2022
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes</a>	08/2022
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Grossesse</a>	08/2022

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique .....	7
4.4 Administration .....	8
4.5 Dose oubliée .....	9
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>9</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>10</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>11</b>
7.1 Cas particuliers.....	18
7.1.1 Grossesse .....	18
7.1.2 Allaitement .....	19
7.1.3 Enfants .....	20
7.1.4 Personnes âgées .....	20
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>20</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	20
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques .....	21
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants .....	26
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	26
8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques – Enfants.....	30
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	30
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	30
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>32</b>
9.1 Interactions médicamenteuses importantes.....	32
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	32
9.3 Interactions médicament-comportement.....	33
9.4 Interactions médicament-médicament .....	33

9.5	Interactions médicament-aliments .....	40
9.6	Interactions médicament-plantes médicinales .....	40
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	40
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>40</b>
10.1	Mode d'action .....	40
10.2	Pharmacodynamie .....	41
10.3	Pharmacocinétique .....	41
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>43</b>
<b>12</b>	<b>DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>43</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>44</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>44</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>45</b>
14.1	Plan des essais et démographie des études .....	45
14.2	Résultats des études .....	45
14.3	Études de biodisponibilité comparatives .....	46
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>47</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>47</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE .....</b>	<b>54</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS .....</b>		<b>55</b>

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

### **1 INDICATIONS**

TEVA-ESCITALOPRAM (oxalate d'escitalopram) est indiqué chez les adultes pour le traitement symptomatique du trouble dépressif majeur (TDM).

- L'efficacité de l'oxalate d'escitalopram pour maintenir la réponse antidépressive a été démontrée lors d'une étude comparative avec placebo chez des patients souffrant du trouble dépressif majeur qui avaient répondu à un traitement par l'oxalate d'escitalopram à court terme de 8 semaines et que l'on a ensuite suivis pendant une période allant jusqu'à 36 semaines afin d'observer les rechutes (voir [14.2 Résultats d'étude](#)).

Le médecin qui opte pour un traitement prolongé par TEVA-ESCITALOPRAM doit périodiquement réévaluer l'utilité de ce traitement chez son patient.

#### **1.1 Enfants**

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

#### **1.2 Personnes âgées**

**Personnes âgées (> 65 ans) :** D'après les données des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées, l'innocuité et l'efficacité du médicament seraient différentes chez ces patients et chez le reste de la population (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

- TEVA-ESCITALOPRAM est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament, aux ingrédients, médicinaux ou non de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- TEVA-ESCITALOPRAM est contre-indiqué en présence de prolongation connue de l'intervalle QT ou d'un syndrome du QT long congénital (voir [7 MISES EN GARDE ET](#)

[PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Prolongation de l'intervalle QT, 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit, Troubles cardiaques, 9.4 Interactions médicament-médicament, Prolongation de l'intervalle QT](#)).

- **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase**

De graves réactions ont été signalées chez des patients ayant reçu un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) en concomitance avec un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou avec du moclobémide — un IMAO réversible —, de même que chez des patients qui avaient récemment mis fin à leur traitement par un ISRS et venaient d'amorcer un traitement par un IMAO (voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament, Inhibiteurs de la monoamine-oxydase](#)). L'administration concomitante d'un ISRS et d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) a été associée à des réactions indésirables graves, parfois mortelles, notamment : hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, et altération de l'état mental, y compris une agitation extrême progressant vers le délire et le coma. Dans certains cas, les symptômes étaient évocateurs d'un syndrome sérotoninergique.

Par conséquent, TEVA-ESCITALOPRAM ne doit pas être administré en association avec un IMAO ou dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO (y compris le linézolide, un antibiotique qui est également un inhibiteur non sélectif réversible de la MAO ainsi que le bleu de méthylène, qui est un IMAO). De même, au moins 14 jours doivent s'écouler après l'arrêt d'un traitement par TEVA-ESCITALOPRAM avant d'amorcer un traitement par un IMAO.

- **Pimozide**

Les résultats d'une étude clinique contrôlée indiquent que l'administration concomitante de citalopram racémique et de pimozide est associée à un risque de prolongation de l'intervalle QTc plus élevé que l'administration de pimozide seul. Par conséquent, TEVA-ESCITALOPRAM ne doit pas être combiné avec cet antipsychotique. Cette interaction pharmacodynamique apparente, dont on ignore le mécanisme, est survenue en l'absence d'interaction pharmacocinétique cliniquement importante (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

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

- **Grossesse** : À moins que les bienfaits ne l'emportent nettement sur les risques, TEVA-ESCITALOPRAM ne doit pas être employé durant la grossesse, en particulier au cours du troisième trimestre, en raison des risques pour la santé du nouveau-né. Voir [7.1.1 Grossesse](#).
- **Personnes âgées** : Utiliser des doses plus faibles. Avertir les patients âgés du risque accru de chutes. Les femmes âgées sont exposées à un risque d'hyponatrémie et de SIADH plus élevé. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Patients ayant des troubles cardiovasculaires](#); [Appareil locomoteur, Risque de fracture](#); [Reins, Hyponatrémie](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#).
- **Diminution de la posologie** : Les situations sous-mentionnées commandent l'utilisation de plus faibles doses initiale (5 mg) et maximale (10 mg) quotidiennes :
  - patients âgés;
  - patients souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée;
  - métaboliseurs lents des substrats du CYP2C19 ou patients prenant de la cimétidine, de l'oméprazole ou d'autres inhibiteurs du CYP2C19.
- **Faire preuve de prudence chez les patients présentant** :
  - un risque accru d'hyponatrémie (p. ex. chez les femmes âgées et les patients déshydratés ou cirrhotiques);
  - une insuffisance hépatique grave;
  - une insuffisance rénale grave;
  - une bradycardie préexistante.
- **Interactions** (Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#))
  - Ne pas administrer d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (contre-indiqués) en concomitance. La prise d'un IMAO doit être précédée ou suivie d'un délai d'au moins 14 jours.
  - Ne pas administrer de pimozide (contre-indiqué) ou de citalopram en concomitance.
  - Éviter l'emploi du médicament ou l'utiliser avec prudence en cas d'utilisation ou de consommation concomitantes :
    - inhibiteurs puissants du CYP3A4;
    - d'autres médicaments agissant sur le SNC;
    - d'autres agents sérotoninergiques;
    - de médicaments qui prolongent l'intervalle QT;
    - de médicaments qui affectent la fonction plaquettaire; ou
    - de médicaments qui produisent une hyponatrémie; ou
    - d'alcool;
    - médicaments métabolisés principalement par le CYP2D6, surtout s'il s'agit d'un agent à indice thérapeutique étroit.

- **Réduction graduelle de la posologie.** Ne pas mettre fin au traitement brusquement. La diminution de la pose ou l'interruption du traitement doivent être faites graduellement, sous surveillance des symptômes de sevrage.

## 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

### Adultes (< 65 ans)

#### Trouble dépressif majeur

TEVA-ESCITALOPRAM doit être administré une fois par jour, le matin ou le soir, avec ou sans nourriture.

- Dose habituelle chez l'adulte : 10 mg/jour, par voie orale.
- Ajustement posologique : Si l'on redoute la survenue d'effets indésirables au début du traitement, commencer par 5 mg/jour, puis augmenter la dose graduellement, selon la tolérance du patient.
- Dose maximale : 20 mg/jour (au besoin, selon la tolérance du patient).
- Utiliser la plus faible dose faisant preuve d'efficacité et réévaluer périodiquement.

#### Traitement à long terme

Pendant un traitement à long terme, la dose administrée doit être la dose efficace la plus faible possible, et l'on doit réévaluer le patient à intervalles réguliers pour déterminer s'il est nécessaire de poursuivre le traitement.

#### Passage d'un IMAO à l'escitalopram ou vice versa

Il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'arrêt d'un traitement par un IMAO et le début d'un traitement par TEVA-ESCITALOPRAM. De même, il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'arrêt d'un traitement par TEVA-ESCITALOPRAM et le début d'un traitement par un IMAO (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

#### Arrêt du traitement par l'escitalopram

L'arrêt du traitement par un ISRS s'accompagne souvent d'effets secondaires dans les premiers jours, et de tels effets ont également été signalés après l'oubli d'une dose ou après une réduction de la posologie.

- Le traitement ne doit pas être interrompu brusquement. On recommande d'ailleurs de réduire la posologie graduellement sur une période de quelques semaines, afin d'éviter l'apparition de symptômes de sevrage.
- Surveiller l'apparition de symptômes de sevrage lors de toute réduction de la posologie ou de l'arrêt du traitement.
- En cas de symptômes intolérables faisant suite à une réduction de la posologie ou à l'arrêt du traitement, ajuster la dose en fonction de la réponse clinique du patient.

Voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Symptômes associés à l'arrêt du traitement](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Effets indésirables imputables à l'arrêt du traitement \(ou à une diminution de la dose\)](#).

## Cas particuliers

- **Enfants (< 18 ans)**  
Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.
- **Personnes âgées (≥ 65 ans)**  
Il a été montré que la demi-vie du médicament est plus longue chez les personnes âgées, et que la clairance est plus faible (voir [7.1.4 Personnes âgées](#). Voir également [10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers, Patients âgés](#)). La dose initiale est de 5 mg une fois par jour. La posologie pourra ensuite être portée à 10 mg par jour, selon la réponse et la tolérance du patient.
- **Insuffisance rénale**  
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'une insuffisance rénale légère ou modérée. Vu l'absence de données quant aux effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'escitalopram ou du citalopram racémique en présence d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), TEVA-ESCITALOPRAM doit être utilisé avec prudence chez ces patients.
- **Insuffisance hépatique**  
On devrait s'en tenir à la dose minimale recommandée en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Une dose initiale unique de 5 mg/jour administrée par voie orale est recommandée. La dose peut ensuite être augmentée selon la réponse du patient, si le médecin le juge approprié. Une dose quotidienne de 10 mg est la dose maximale recommandée chez la plupart des patients souffrant d'une insuffisance hépatique. On ne dispose d'aucune donnée sur les paramètres pharmacocinétiques de l'oxalate d'escitalopram chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). On doit donc redoubler de prudence lorsqu'on utilise TEVA-ESCITALOPRAM en présence d'une insuffisance hépatique avancée.
- **Métaboliseurs lents des substrats du CYP2C19**  
Le métabolisme de l'oxalate d'escitalopram est principalement assuré par l'isoenzyme CYP2C19. Dans les cas où l'on sait que le patient est un métaboliseur lent au niveau de la CYP2C19, une dose initiale de 5 mg/jour est recommandée. Selon la réponse clinique et le jugement du clinicien, la dose peut être portée à 10 mg.

## 4.4 Administration

TEVA-ESCITALOPRAM doit être administré par voie orale une fois par jour, en dose unique, avec ou sans aliments.



#### 4.5 Dose oubliée

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

### 5 SURDOSAGE

Les données cliniques sur le surdosage d'escitalopram sont limitées, et il est fréquent que celui-ci s'accompagne d'un surdosage concomitant d'autres médicaments. Dans la majorité des cas, on n'a signalé que des symptômes bénins, voire aucun symptôme. De rares cas mortels de surdosage où l'escitalopram est la seule substance en cause (doses inconnues) ont été signalés; dans la majorité des cas, de multiples médicaments étaient en cause. Des doses pouvant atteindre 800 mg d'escitalopram seul n'ont occasionné aucun symptôme grave.

Lors des essais cliniques sur le citalopram racémique, aucun patient n'est mort par suite de l'ingestion de doses de citalopram atteignant 2000 mg. Parmi les surdosages signalés pendant le programme de pharmacovigilance, certains surdosages par le citalopram seul ont été mortels. Dans de nombreux cas, on ignore la dose exacte de citalopram racémique ainsi que les autres médicaments et/ou l'alcool qui ont été ingérés simultanément. Cependant, trois cas mortels de surdosage de citalopram racémique seul ont été rapportés dans la documentation médicale (doses de 2800 mg, de 2880 mg et de 3920 mg); cela dit, des patients ont survécu à des surdoses pouvant atteindre 5200 mg.

Si l'on compare le citalopram racémique et l'escitalopram, il importe de souligner que ce dernier devrait, à une dose plus faible, avoir des effets pharmacodynamiques semblables à ceux du mélange racémique.

Des cas mortels de syndrome sérotoninergique ont été signalés chez des patients qui avaient ingéré une surdose de moclobémide (Manerix®) et de citalopram racémique. Les concentrations plasmatiques de moclobémide se situaient 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/L (concentration thérapeutique : 0,3 mg/L). C'est donc dire qu'une dose relativement faible de citalopram administrée avec une surdose de moclobémide comporte un risque important pour le patient.

Les symptômes les plus fréquents d'un surdosage de citalopram racémique sont notamment : étourdissements, sudation, nausées, vomissements, tremblements, crises convulsives et somnolence. Plus rarement, on a observé les symptômes suivants : confusion, perte de conscience, convulsions, coma, tachycardie sinusale, cyanose, hyperventilation, rhabdomyolyse et modifications de l'ÉCG (dont la prolongation de l'intervalle QTc, le rythme nodal, l'arythmie ventriculaire et possiblement un cas de torsades de pointes).

### Traitement du surdosage

Comme c'est le cas pour le citalopram racémique, il n'existe aucun antidote spécifique de l'escitalopram. Il s'agit d'instaurer un traitement d'appoint axé sur la suppression des symptômes. On doit dégager les voies respiratoires afin d'assurer une ventilation et une oxygénation appropriées. Un lavage gastrique et l'utilisation de charbon activé doivent être envisagés dès que possible après l'ingestion. On recommande de surveiller les paramètres électrocardiographiques et les signes vitaux, de soulager les symptômes et de recourir à des mesures générales de soutien.

Compte tenu du volume de distribution élevé de l'escitalopram, la diurèse forcée, la dialyse, l'hémo perfusion et l'exsanguinotransfusion ne seraient probablement pas bénéfiques.

Dans le traitement du surdosage, l'ingestion de plusieurs médicaments est une possibilité qu'il faut envisager.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 10 mg et 20 mg	Acide stéarique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, polydextrose, polyéthylène glycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium, triacétate de glycérol et triacétine

TEVA-ESCITALOPRAM est présenté en comprimés de :

**10 mg :** Chaque comprimé contient 10 mg d'escitalopram sous forme d'oxalate. Comprimé blanc, ovale, pelliculé, portant l'inscription **C210** d'un côté et une rainure ( | ) de l'autre. Flacons de 100 comprimés et boîtes de 30 comprimés en doses unitaires.

**20 mg :** Chaque comprimé contient 20 mg d'escitalopram sous forme d'oxalate. Comprimé blanc, ovale, pelliculé, portant l'inscription **C220** d'un côté et une rainure ( | ) de l'autre. Flacons de 100 comprimés et boîtes de 30 comprimés en doses unitaires.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

#### **ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION**

- **Enfants : données provenant d'études cliniques contrôlées par placebo**

Selon des analyses récentes de la base de données des études cliniques contrôlées par placebo évaluant l'innocuité des ISRS et d'autres nouveaux antidépresseurs, l'emploi de ces médicaments chez des patients de moins de 18 ans peut être associé à des changements comportementaux et émotionnels, y compris un risque accru d'idées et de comportements suicidaires par rapport au placebo.

Les petits dénominateurs dans la base de données des études cliniques, ainsi que la variabilité des taux observés dans le groupe sous placebo ne permettent pas d'émettre des conclusions fiables sur les profils d'innocuité relative de ces médicaments.

- **Adultes et enfants : données supplémentaires**

Il existe des rapports d'études cliniques et de pharmacovigilance faisant état d'effets indésirables graves de type agitation avec automutilation ou comportement nuisible envers les autres associés à l'emploi des ISRS et d'autres nouveaux antidépresseurs chez des enfants et des adultes. Les effets indésirables de type agitation comprennent entre autres : acathisie, agitation, labilité émotionnelle, hostilité, comportement agressif, dépersonnalisation. Dans certains cas, les événements sont survenus quelques semaines après le début du traitement.

Il est recommandé de procéder à une surveillance clinique rigoureuse des patients de tous âges qui présentent des symptômes d'idées suicidaires ou des signes évocateurs d'un comportement suicidaire possible. On recommande notamment de surveiller les changements émotionnels et comportementaux de type agitation.

*Selon une méta-analyse réalisée par la FDA et portant sur des essais cliniques comparatifs avec placebo menés auprès d'adultes de 18 à 24 ans atteints de troubles psychiatriques, le risque de comportement suicidaire était plus élevé chez les sujets sous antidépresseur que chez les sujets sous placebo.*

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

La réduction de la dose ou l'interruption du traitement par un ISRS entraîne souvent des effets indésirables, en particulier lorsque le traitement prend fin brusquement. En cas d'arrêt du traitement, il convient de surveiller la présence de symptômes parfois associés au retrait du médicament (p. ex. étourdissements, rêves inhabituels, troubles sensoriels [entre autres,

paresthésies et sensations de chocs électriques], agitation, anxiété, indifférence émotionnelle, troubles de concentration, céphalées, migraines, tremblements, nausées, vomissements et transpiration) ou de tout autre symptôme qui pourrait être cliniquement important (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#)). Dans la mesure du possible, on recommande de réduire la dose graduellement sur une période de plusieurs semaines plutôt que d'arrêter le traitement brusquement. En présence de symptômes intolérables après une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement, l'ajustement posologique doit tenir compte de la réponse clinique du patient (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#), [Effets indésirables imputables à l'arrêt du traitement \(ou à une diminution de la dose\)](#) et [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Arrêt du traitement par l'escitalopram](#)).

#### **Traitement par l'oxalate d'escitalopram pendant la grossesse – Effets sur les nouveau-nés**

Lors d'études sur la reproduction chez l'animal, on a constaté qu'à des doses supérieures aux doses thérapeutiques chez l'être humain, l'escitalopram avait des effets indésirables sur le développement embryonnaire, fœtal et postnatal (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#)). Comme on n'a pas mené d'études en bonne et due forme chez la femme enceinte, on ne doit utiliser TEVA-ESCITALOPRAM pendant la grossesse que si les bienfaits éventuels du traitement pour la patiente l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Des comptes rendus publiés après la commercialisation du produit indiquent que certains nouveau-nés ayant été exposés à des ISRS comme l'oxalate d'escitalopram ou à d'autres antidépresseurs vers la fin du troisième trimestre ont dû être hospitalisés pendant une période prolongée, être alimentés par sonde et enfin recevoir un soutien respiratoire, cela en raison de complications pouvant survenir dès l'accouchement. Le médecin qui administre TEVA-ESCITALOPRAM à une femme enceinte durant le troisième trimestre doit prendre soigneusement en considération les risques et les avantages du traitement (voir [7.1.1 Grossesse](#) et [7.1.2 Allaitement](#)).

#### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Pour les données provenant des études menées chez l'animal, voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Génotoxicité](#) et [Carcinogénicité](#).

#### **Appareil cardiovasculaire**

##### ***Patients ayant des troubles cardiaques***

Ni l'oxalate d'escitalopram ni le citalopram racémique n'ont fait l'objet d'une évaluation systématique chez des patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de troubles cardiaques instables. En effet, les patients souffrant de tels troubles ont généralement été exclus des études cliniques précédant la commercialisation. Comme les autres ISRS, y compris le citalopram racémique, l'oxalate d'escitalopram entraîne une diminution statistiquement significative, mais sans importance clinique, de la fréquence cardiaque. Chez les patients de moins de 60 ans, la diminution moyenne sous l'effet de l'oxalate d'escitalopram

était d'environ 2,3 bpm, alors que, chez les patients de 60 ans ou plus, la diminution moyenne était d'environ 0,6 bpm (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Paramètres cardiovasculaires](#)). Par conséquent, la prudence s'impose lorsque TEVA-ESCITALOPRAM est administré à des patients dont la fréquence cardiaque est déjà lente.

### ***Prolongation de l'intervalle QT***

L'escitalopram a été associé à une prolongation dose-dépendante de l'intervalle QT (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament, Prolongation de l'intervalle QT](#)).

### **Conduite d'un véhicule et utilisation de machines**

Dans le cadre d'une étude réalisée chez des sujets volontaires en bonne santé, le citalopram racémique n'a pas altéré la fonction cognitive ni la performance psychomotrice. Cependant, les psychotropes peuvent altérer le jugement, la pensée ou les habiletés motrices. Il faut donc déconseiller aux patients de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines dangereuses jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains de l'absence d'effets négatifs de TEVA-ESCITALOPRAM à cet égard.

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### ***Patients diabétiques***

Ni l'oxalate d'escitalopram ni le citalopram racémique n'ont fait l'objet d'une évaluation systématique chez les diabétiques, car le diabète était un critère d'exclusion dans les études sur le citalopram. De rares épisodes d'hypoglycémie ont été signalés chez des patients qui prenaient le citalopram racémique. Le traitement par un ISRS chez un patient diabétique peut modifier l'équilibre glycémique (hypoglycémie et hyperglycémie). TEVA-ESCITALOPRAM doit être administré avec prudence chez les patients diabétiques qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux.

### **Hématologie**

#### ***Saignements anormaux***

Les ISRS et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), y compris l'oxalate d'escitalopram, peuvent accroître le risque d'épisodes hémorragique en perturbant l'agrégation plaquettaire. L'usage concomitant d'acide acétylsalicylique (AAS), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine ou d'autres anticoagulants peut accentuer le risque. Des comptes rendus d'observation et des études épidémiologiques (études cas-témoins et de cohorte) indiquent qu'il existe un lien entre la prise d'agents qui inhibent le recaptage de la sérotonine et la survenue d'hémorragies digestives. Les épisodes hémorragiques associés à l'utilisation d'ISRS ou d'IRSN allaient des ecchymoses, hématomes, épistaxis et pétéchies aux hémorragies mettant en danger la vie du patient.

Les ISRS/IRSN, oxalate d'escitalopram compris, peuvent augmenter le risque d'hémorragie du

postpartum (voir [7.1 Cas particuliers](#), [7.1.1 Grossesse, Complications d'une exposition aux ISRS vers la fin du troisième trimestre de la grossesse](#)).

Il faut avertir les patients du risque d'hémorragie lié à l'utilisation concomitante de TEVA-ESCITALOPRAM et d'AINS, d'AAS ou d'autres médicaments ayant un effet sur la coagulation (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). La prudence est de mise chez les patients ayant des antécédents de troubles hémorragiques ou d'affections prédisposantes (p. ex. thrombopénie).

## **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

### **Insuffisance hépatique**

D'après une étude menée chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée, la demi-vie de l'oxalate d'escitalopram est à peu près deux fois plus longue chez ces patients que chez les sujets jouissant d'une fonction hépatique normale, et l'exposition au médicament accuse une hausse d'environ deux tiers. Par conséquent, on recommande d'utiliser TEVA-ESCITALOPRAM avec prudence et d'administrer des doses plus faibles chez les insuffisants hépatiques (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique](#)). Comme on ne dispose d'aucune donnée sur les paramètres pharmacocinétiques de TEVA-ESCITALOPRAM chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), on doit redoubler de prudence dans ces cas.

## **Appareil locomoteur**

### **Risque de fracture**

Des études épidémiologiques montrent une augmentation du risque de fractures chez les patients qui ont reçu certains antidépresseurs, y compris les ISRS et les IRSN. Il semble que ce risque soit plus élevé durant la phase initiale du traitement, mais une augmentation importante dudit risque a également été observée chez des patients dont le traitement était déjà avancé. La possibilité de fracture est donc un élément à prendre en considération chez les patients qui reçoivent TEVA-ESCITALOPRAM. Les patients âgés et ceux qui ont d'importants facteurs de risque de fracture doivent en outre être avertis des effets indésirables possibles susceptibles d'augmenter le risque de chutes, comme les étourdissements et l'hypotension orthostatique, en particulier au début du traitement, mais aussi pendant les premiers temps suivant l'arrêt du traitement. Les données préliminaires d'études d'observation montrent qu'il existe une association entre l'administration d'ISRS ou d'IRSN et la diminution de la densité minérale osseuse chez les hommes et les femmes âgés. Par conséquent, d'ici à ce que d'autres informations soient disponibles, on ne peut exclure la possibilité d'un effet de l'administration prolongée d'ISRS ou d'IRSN, y compris l'oxalate d'escitalopram, sur la densité minérale osseuse, effet qui peut être préoccupant chez les patients qui souffrent d'ostéoporose ou qui ont des facteurs de risque de fracture importants.

## **Neurologie**

### **Crises épileptiques**

L'oxalate d'escitalopram n'a pas fait l'objet d'évaluations systématiques chez des patients souffrant de troubles convulsifs, car ces patients ont été exclus des études cliniques. Lors des études cliniques sur l'oxalate d'escitalopram, de très rares cas de convulsions ont été associés à ce produit (2 patients sur 3981). À la lumière des données recueillies après la commercialisation, l'oxalate d'escitalopram se compare aux autres antidépresseurs quant aux crises convulsives signalées. Comme les autres antidépresseurs, TEVA-ESCITALOPRAM doit être employé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de trouble convulsif. Il convient de mettre fin au traitement par TEVA-ESCITALOPRAM chez le patient qui commence à faire des crises convulsives ou chez le patient épileptique dont les crises se font plus fréquentes. On doit éviter de prescrire un ISRS en présence d'épilepsie instable et surveiller de près les patients dont l'épilepsie est bien maîtrisée.

### **Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques [SMN]**

De rares cas de toxicité sérotoninergique, aussi appelée syndrome sérotoninergique, ont été signalés avec l'oxalate d'escitalopram, en particulier lors d'emploi concomitant avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie et bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. x. anxiété, agitation, hypomanie). D'après les critères d'Hunter, la présence d'un des symptômes suivants durant la prise d'au moins un agent sérotoninergique rend probable le diagnostic de toxicité sérotoninergique :

- clonus spontané;
- clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation et diaphorèse;
- tremblements et hyperréflexivité;
- hypertonie et température corporelle > 38 °C, accompagnées d'un clonus oculaire ou inductible.

De rares cas de syndrome malin des neuroleptiques ont également été signalés avec l'oxalate d'escitalopram, en particulier lors d'un emploi concomitant de neuroleptiques/antipsychotiques. Comprenant l'hyperthermie, l'hypertonie, l'altération de l'état mental et l'instabilité autonome, les manifestations cliniques du syndrome malin des neuroleptiques chevauchent souvent celles de la toxicité sérotoninergique. Mais contrairement à cette dernière, le syndrome malin des neuroleptiques peut également se manifester par une rigidité musculaire dite en « tuyau de plomb » et par une hyporéflexivité.

L'utilisation concomitante de TEVA-ESCITALOPRAM et d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase, y compris le linézolide et le chlorure de méthylthionium (bleu de méthylène) est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). TEVA-ESCITALOPRAM doit être employé avec prudence chez les patients qui prennent d'autres médicaments sérotoninergiques ou des antipsychotiques/neuroleptiques. Si l'emploi concomitant de TEVA-ESCITALOPRAM et d'autres médicaments sérotoninergiques et/ou antipsychotiques/neuroleptiques est justifié sur le plan

clinique, une surveillance étroite du patient doit être assurée, surtout au début du traitement et lors de tout ajustement posologique (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). La toxicité sérotoninergique et le syndrome malin des neuroleptiques peuvent menacer le pronostic vital. Si l'on soupçonne la présence de l'une ou l'autre de ces affections, il faut songer à interrompre l'administration de TEVA-ESCITALOPRAM.

## **Ophthalmologie**

### ***Glaucome à angle fermé***

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

## **Psychiatrie**

### ***Suicide, idées suicidaires et aggravation de l'état clinique***

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements de nature suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à ce que le patient connaisse une rémission importante. Or comme il peut s'écouler plusieurs semaines avant que l'état du patient ne s'améliore, ce dernier doit demeurer sous surveillance étroite jusqu'à ce qu'une telle amélioration soit constatée. L'expérience clinique montre que le risque de suicide peut augmenter durant les premiers stades du rétablissement. Par conséquent, les patients à haut risque doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant toute la durée du traitement par l'escitalopram et on devrait envisager la possibilité d'une hospitalisation. Afin de réduire au minimum le risque de surdosage, on recommande de prescrire la plus faible dose de médicament compatible avec une bonne prise en charge du patient.

D'autres troubles mentaux pour lesquels on prescrit TEVA-ESCITALOPRAM peuvent être associés à une augmentation du risque d'événements de nature suicidaire, états qui peuvent en outre coexister avec le trouble dépressif majeur. Les précautions qui s'appliquent au traitement du trouble dépressif majeur doivent donc également s'appliquer au traitement des autres troubles psychiatriques.

Les patients qui ont des antécédents d'événements de nature suicidaire ou qui ont de fortes idéations suicidaires avant le début du traitement risquent davantage d'avoir des idées suicidaires ou d'attenter à leur vie, aussi doivent-ils être surveillés de près pendant le traitement. On doit exercer une surveillance étroite pendant le traitement, en particulier chez les patients à risque élevé, surtout en début de traitement et après les ajustements posologiques.

On doit demander au patient (et à son aidant) de demeurer à l'affût d'une détérioration de l'état clinique, des comportements et des idées suicidaires ainsi que de tout changement de



comportement inhabituel et de consulter un médecin immédiatement si des symptômes de cette nature se manifestent (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation](#)).

### ***Survenue d'épisodes maniaques ou hypomaniaques***

Lors d'études cliniques contrôlées par placebo sur l'oxalate d'escitalopram, on a signalé la survenue d'un épisode maniaque ou hypomaniaque chez l'un des patients traités par TEVA-ESCITALOPRAM (n = 715), alors que cet effet n'a été signalé chez aucun des patients recevant un placebo (n = 592). La survenue d'un épisode maniaque ou hypomaniaque a aussi été rapportée chez un faible pourcentage de patients qui recevaient le citalopram racémique ou d'autres antidépresseurs commercialisés. Comme c'est le cas pour d'autres antidépresseurs, l'utilisation de TEVA-ESCITALOPRAM commande la prudence chez les patients ayant des antécédents d'épisodes maniaques ou hypomaniaques.

Un épisode de trouble dépressif majeur peut être la première manifestation d'un trouble bipolaire. La prise d'antidépresseurs seuls peut augmenter le risque d'épisode maniaque chez les patients atteints de trouble bipolaire. Aussi doit-on, avant d'amorcer un traitement symptomatique de la dépression, évaluer le patient pour déterminer s'il risque d'être atteint de trouble bipolaire.

### ***Électroconvulsivothérapie (ÉCT)***

L'innocuité et l'efficacité de l'emploi concomitant de l'oxalate d'escitalopram ou du citalopram racémique et de l'ÉCT n'ont pas été évaluées.

## **Reins**

### ***Hyponatrémie***

Tout comme dans le cas d'autres antidépresseurs, de rares cas d'hyponatrémie et de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ont été associés à l'emploi de l'escitalopram ou du citalopram racémique. La plupart des cas sont survenus chez des patients âgés, et certains ont touché des patients qui prenaient des diurétiques ou étaient hypovolémiques pour une autre raison. Il semble que les femmes âgées constituent un groupe particulièrement vulnérable. La prudence s'impose donc chez les patients vulnérables, par exemple les personnes âgées, chez les patients atteints de cirrhose ou lors de l'emploi concomitant d'autres médicaments susceptibles de provoquer une hyponatrémie.

### ***Insuffisance rénale***

On ne dispose d'aucune donnée sur les paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de l'escitalopram chez les patients présentant une insuffisance rénale. À la lumière des données dont on dispose sur le citalopram racémique, aucun ajustement posologique ne s'impose en présence d'une insuffisance rénale légère ou modérée. En l'absence de données similaires sur l'escitalopram ou le citalopram racémique chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), TEVA-ESCITALOPRAM doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement](#)

[posologique, Insuffisance rénale](#)).

## Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes

- **Fertilité**

### ***Fertilité masculine***

Des études chez l'animal montrent que certains ISRS peuvent modifier la qualité des spermatozoïdes (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie relative à la reproduction et au développement, Fertilité masculine](#)). Des études de cas chez l'humain ont révélé que l'effet de certains ISRS sur la qualité du sperme était réversible. À ce jour, aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez l'humain.

- **Fonction sexuelle**

Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) peuvent causer des symptômes de dysfonction sexuelle. Les patients doivent être informés de l'existence de comptes rendus faisant état de cas de dysfonction sexuelle prolongée, dans lesquels les symptômes ont persisté malgré l'interruption du traitement. Voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Dysfonctions sexuelles associées aux ISRS chez l'homme et la femme](#).

- **Risque tératogène**

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#).

## 7.1 Cas particuliers

### 7.1.1 Grossesse

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

TEVA-ESCITALOPRAM ne doit pas être employé pendant la grossesse, à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits potentiels pour la patiente l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.

#### **Complications d'une exposition aux ISRS vers la fin du troisième trimestre de la grossesse**

Si la mère continue de prendre TEVA-ESCITALOPRAM durant les derniers stades de sa grossesse, en particulier pendant le troisième trimestre, on devra surveiller de près le nouveau-né. En effet, l'enfant pourrait présenter des symptômes de sevrage si le traitement par TEVA-ESCITALOPRAM se poursuit en fin de grossesse, voire jusqu'à l'accouchement. Des comptes rendus publiés après la commercialisation du produit indiquent que certains nouveau-nés ayant été exposés à des ISRS comme l'oxalate d'escitalopram ou à d'autres antidépresseurs vers la fin du troisième trimestre ont dû être hospitalisés pendant une période prolongée, être alimentés

par sonde et enfin recevoir un soutien respiratoire, cela en raison de complications pouvant survenir dès l'accouchement. Les manifestations cliniques signalées comprenaient la détresse respiratoire, la cyanose, l'apnée, les convulsions, l'instabilité thermique, les troubles de l'alimentation, les vomissements, l'hypoglycémie, l'hypotonie, l'hypertonie, l'hyperréflexie, les tremblements, l'énervement, l'irritabilité, la léthargie et les pleurs constants. Ces symptômes pourraient être le fait d'un syndrome de sevrage ou d'une activité sérotoninergique excessive. Dans la majorité des cas, ces complications apparaissent immédiatement après l'accouchement ou peu après (< 24 heures). Il convient de remarquer que dans certains cas, le tableau clinique cadre avec le syndrome sérotoninergique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques \[SMN\]](#)).

Le médecin qui administre TEVA-ESCITALOPRAM à une femme enceinte durant le troisième trimestre doit prendre soigneusement en considération les risques et les avantages du traitement.

### **Risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN) et exposition aux ISRS**

Des études épidémiologiques sur l'HTAPPN ont montré que l'emploi des ISRS (y compris l'oxalate d'escitalopram) pendant la grossesse, en particulier vers la fin de celle-ci, est associé à une augmentation du risque d'HTAPPN. L'HTAPPN, dont la fréquence est de 1 ou 2 naissances vivantes sur 1000 dans la population générale, est associée à une morbidité et une mortalité néonatales appréciables. D'après une étude cas-témoins rétrospective portant sur 377 femmes dont le nouveau-né souffrait d'HTAPPN à la naissance et 836 femmes dont le nouveau-né était en bonne santé, le risque d'HTAPPN était environ 6 fois plus élevé chez les nouveau-nés ayant été exposés à un ISRS après la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse que chez ceux n'ayant pas été exposés à un antidépresseur pendant la grossesse (risque relatif approché : 6,1; IC à 95 % : 2,2 – 16,8). De plus, une étude réalisée à partir des données du Swedish Medical Birth Register concernant 831 324 bébés nés entre 1997 et 2005 a révélé que le risque d'HTAPPN était environ deux fois plus élevé chez les femmes qui disaient avoir pris des ISRS pendant le premier trimestre de la grossesse (risque relatif : 2,4; IC à 95 % : 1,2 – 4,3) et environ 4 fois plus élevé chez celles qui disaient avoir pris des ISRS non seulement pendant le premier trimestre, mais aussi vers la fin de leur grossesse (risque relatif : 3,6; IC à 95 % : 1,2 – 8,3).

Des données d'observation indiquent que l'exposition aux ISRS/IRSN durant le mois précédant la naissance entraîne une augmentation (inférieure à 2 fois) du risque d'hémorragie du postpartum (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Saignements anormaux](#)).

#### **7.1.2 Allaitement**

On n'a pas réalisé d'études sur l'oxalate d'escitalopram chez des femmes qui allaitent, mais on sait que le citalopram racémique est excrété dans le lait maternel. On s'attend donc à ce que l'escitalopram passe aussi dans le lait maternel. On ne doit pas administrer TEVA-ESCITALOPRAM à des mères qui allaitent, à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits

potentiels pour la patiente l'emportent sur les risques éventuels pour le nourrisson. Si c'est le cas, on surveillera le nourrisson de près.

### 7.1.3 Enfants

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

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Environ 5 % des 715 patients traités par l'oxalate d'escitalopram lors des études cliniques sur le trouble dépressif avaient au moins 60 ans; les sujets âgés qui ont pris l'escitalopram lors de ces essais cliniques recevaient une dose variant entre 10 et 20 mg/jour. On n'a observé aucune différence significative globale entre les patients âgés et les patients plus jeunes quant à l'innocuité ou à l'efficacité de l'escitalopram, mais le nombre de patients âgés traités était insuffisant pour que l'on puisse bien apprécier les différences. La possibilité d'une sensibilité accrue aux effets de l'escitalopram ne peut pas être exclue chez un certain nombre de patients âgés. Lors d'une étude de pharmacocinétique, l'aire sous la courbe (ASC) et la demi-vie de l'escitalopram ont augmenté d'environ 50 % à l'état d'équilibre après administration de doses multiples chez des patients âgés, par comparaison à de jeunes patients. Par conséquent, chez les sujets âgés, on doit administrer une dose d'entretien et une dose maximale plus faibles (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers](#) et [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données sur les effets indésirables de l'oxalate d'escitalopram dans le traitement du trouble dépressif majeur (TDM) ont été recueillies chez 715 patients exposés à l'oxalate d'escitalopram et 592 patients exposés à un placebo lors d'essais comparatifs à double insu avec témoin placebo. Tous les groupes de traitement de ces essais étaient comparables quant au sexe, à l'âge et à la race. L'âge moyen des patients était de 41 ans (18 à 76 ans). Environ 66 % de ces patients étaient des femmes et 34 %, des hommes.

#### Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

##### Effets indésirables ayant mené à l'interruption du traitement

Lors d'études de phase III de courte durée (8 semaines) avec témoin placebo menées chez des patients souffrant du TDM, la fréquence d'abandons du traitement a été de 17,3 % (124 sur 715) dans le groupe oxalate d'escitalopram, de 15,7 % (64 sur 408) dans le groupe citalopram et de 16,4 % dans le groupe placebo (97 sur 592). Les abandons motivés par un effet indésirable ont

été plus fréquents dans les groupes recevant le traitement actif (5,9 % dans le groupe sous oxalate d'escitalopram c. 5,4 % dans le groupe sous citalopram) que dans le groupe placebo (2,2 %). Les effets indésirables associés à l'arrêt du traitement par l'oxalate d'escitalopram chez 1 % ou plus des patients et dont la fréquence était au moins le double de celle du groupe placebo, étaient les suivants : nausées (1,5 % c. 0,2 %) et absence d'éjaculation (1,8 % c. 0,0 % chez les patients de sexe masculin).

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

Les effets indésirables qui sont survenus le plus souvent chez les patients traités par l'escitalopram dans le cadre d'essais comparatifs avec placebo à court terme et dont la fréquence était supérieure ou égale à 10 % étaient les suivants : céphalées et nausées. La fréquence des céphalées était plus élevée dans le groupe placebo, ce qui donne à penser qu'il s'agit d'un symptôme non spécifique lié au trouble sous-jacent ou au traitement. La prévalence ponctuelle des nausées a augmenté pendant la première semaine (comme on peut s'y attendre avec un ISRS), après quoi elle a diminué pour finalement s'approcher du taux observé dans le groupe placebo en fin d'étude.

## **8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

### **Trouble dépressif majeur (TDM)**

Le [tableau 2](#) indique la fréquence des effets indésirables qui sont survenus pendant le traitement chez 715 patients déprimés recevant l'oxalate d'escitalopram à des doses allant de 10 à 20 mg/jour lors d'essais comparatifs avec témoin placebo dont la durée maximale était de 8 semaines. Les effets indésirables inclus sont ceux qui sont survenus chez au moins 1 % des patients traités par l'oxalate d'escitalopram et dont la fréquence était plus élevée chez les patients ayant reçu l'oxalate d'escitalopram que chez les patients ayant reçu un placebo. Les effets indésirables signalés ont été classés selon la définition du dictionnaire MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), version 9.1.

**TABEAU 2 — Fréquence des effets indésirables survenus pendant le traitement\* au cours des essais cliniques comparatifs avec témoin placebo sur le trouble dépressif majeur**

Appareil ou système / Effets indésirables	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 Vertiges	1,4	0,8
Troubles gastro-intestinaux Nausées Diarrhée Sécheresse de la bouche Constipation Dyspepsie Douleurs abdominales hautes Gêne gastrique	15,2 8,4 6,6 3,5 3,1 1,5 1,1	8,1 5,2 4,6 1,2 2,9 0,8 0,3
Troubles généraux et réactions au point d'administration Fatigue Pyrexie	4,9 1,1	2,7 0
Infections et infestations Nasopharyngite Grippe (influenza) Sinusite Gastro-entérite <i>Herpes simplex</i>	4,6 4,3 2,1 1,8 1,3	3,4 4,1 1,9 0,7 0,3
Résultats des analyses Gain pondéral	1,8	1,5
Troubles du métabolisme et de la nutrition Diminution de l'appétit Augmentation de l'appétit	2,4 1,7	0,7 1,4
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs Arthralgie Douleurs dans un membre	1,4 1,4	0,5 0,8
Système nerveux Étourdissements	6,3	3,6

Somnolence	4,1	1,2
Sédation	2,4	0,7
Migraine	1,5	1,5
Tremblements	1,5	0,7
Léthargie	1,0	0,2
Paresthésies	1,0	0,7
Céphalées associées à une sinusite	1,0	0,3
<b>Troubles psychiatriques</b>		
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
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Douleurs pharyngo-laryngées	2,1	1,0
Bâillements	1,5	0,2
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Hyperhidrose	3,4	1,4
Sueurs nocturnes	1,7	0,3
Éruption cutanée	1,0	0,8
<b>Troubles vasculaires</b>		
Bouffée vasomotrice <sup>2</sup>	2,2	0,0
Bouffée vasomotrice <sup>1</sup>	1,0	0,7
<b>Trouble de la reproduction et troubles mammaires</b>		
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 la fréquence était plus élevée que celle observée dans le 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 effets indésirables suivants ont été plus fréquents dans le groupe placebo que dans le groupe oxalate d'escitalopram : vomissements, douleurs abdominales, flatulence, infections des voies respiratoires supérieures, bronchite, dorsalgie, cervicalgie, céphalées.

Les effets indésirables associés à TEVA-ESCITALOPRAM sont habituellement bénins et transitoires. Ils sont plus fréquents pendant la première ou la deuxième semaine de traitement, après quoi ils deviennent généralement moins intenses et moins fréquents avec la poursuite du traitement. La plupart du temps, ils ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables signalés le plus souvent chez des patients sous escitalopram lors d'un essai clinique sur le TDM dans lequel on comparait des doses fixes d'escitalopram (10 mg/jour et 20 mg/jour) avec un placebo sont présentés dans le [tableau 3](#).

**TABLEAU 3 Fréquence 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 1,6	0,0 5,0	7,3 7,2
Nasopharyngite	1,6	2,5	5,6
Constipation	1,6	5,9	4,0
Dyspepsie	0,0	5,9	1,6
Douleurs pharyngo- laryngées			

<sup>1</sup>Effets indésirables de fréquence  $\geq 5\%$ , survenus plus souvent dans l'un ou l'autre groupes escitalopram (10 mg/jour ou 20 mg/jour) que dans le groupe placebo.

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

Bien que les dysfonctions sexuelles soient souvent inhérentes à la dépression et à d'autres troubles psychiatriques, de plus en plus de données indiquent que le traitement par les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) peut causer des effets indésirables d'ordre sexuel. En outre, des cas de dysfonction sexuelle prolongée ont été signalés, dont les symptômes ont perduré malgré l'interruption du traitement par ISRS. La question est toutefois difficile à étudier parce que les patients ne sont pas toujours enclins à déclarer pas spontanément les symptômes de cette nature; on croit donc que la fréquence des effets indésirables d'ordre sexuel associés aux ISRS est sous-estimée.



Le [tableau 4](#) montre la fréquence des dysfonctions sexuelles qui ont été signalées chez des patients atteints d'un TDM lors d'essais comparatifs de courte durée avec témoin placebo.

**TABLEAU 4 — Fréquence des dysfonctions sexuelles lors des essais cliniques comparatifs avec témoin placebo sur le trouble dépressif majeur**

Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Oxalate d'escitalopram (n = 715)	Placebo (n = 592)
Diminution de la libido	2,1	0,3
Anorgasmie	1,8	0,2
<u>Chez les hommes seulement</u>		
Retard de l'éjaculation	3,6	0,0
Absence d'éjaculation	2,7	0,0
Dysfonction érectile	2,7	0,0
Trouble de l'éjaculation	1,3	0,0

#### **Variation du poids**

On n'a pas observé de différences quant aux fluctuations cliniquement importantes du poids corporel entre les patients ayant reçu de l'oxalate d'escitalopram et les patients ayant reçu un placebo lors des essais comparatifs de courte durée. Lors d'un essai clinique à répartition aléatoire de 24 semaines mené auprès de patients atteints d'anxiété sociale, un gain pondéral de 7 % ou plus a été observé chez 8,0 % des patients ayant reçu l'oxalate d'escitalopram et 3,2 % des patients ayant reçu un placebo.

#### **Paramètres cardiovasculaires**

On a comparé les groupes oxalate d'escitalopram et placebo chez les patients souffrant de TDM quant à la variation moyenne des signes vitaux (pouls, tension artérielle systolique et tension artérielle diastolique) par rapport aux valeurs de départ et au pourcentage de patients répondant aux critères d'une variation de ces paramètres qui pourrait être cliniquement significative par rapport aux valeurs de départ. Les analyses n'ont révélé aucune variation cliniquement importante de la tension artérielle sous l'effet du traitement par TEVA-ESCITALOPRAM. Comme les autres ISRS, y compris le citalopram racémique, TEVA-ESCITALOPRAM entraîne une diminution statistiquement significative, mais sans importance clinique, de la fréquence cardiaque. Chez les patients de moins de 60 ans souffrant du TDM, la diminution moyenne sous l'effet de TEVA-ESCITALOPRAM était d'environ 2,3 bpm, alors que, chez les patients de 60 ans ou plus, la diminution moyenne était d'environ 0,6 bpm.

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

Des effets indésirables ont été signalés à l'arrêt du traitement par les ISRS comme l'oxalate d'escitalopram (surtout après un arrêt brusque), notamment (liste non exhaustive) : étourdissements, rêves inhabituels, troubles sensoriels (entre autres, paresthésies et sensation de chocs électriques), agitation, anxiété, indifférence émotionnelle, difficulté de concentration, céphalées, migraines, tremblements, nausées, vomissements, sudation ou tout autre symptôme qui pourrait être cliniquement important.

En général, ces effets indésirables disparaissent d'eux-mêmes. Des symptômes associés à l'abandon du traitement ont également été signalés avec d'autres ISRS.

### **Effets indésirables pendant un traitement d'une durée allant jusqu'à 44 semaines**

Les effets indésirables signalés pendant le traitement par l'oxalate d'escitalopram dans le cadre d'une étude à plus long terme chez des patients souffrant du TDM — plus précisément, une étude d'observation de 36 semaines avec témoin placebo sur la rechute chez des patients qui avaient répondu à un traitement préalable à court terme de 8 semaines — étaient semblables aux effets indésirables observés dans les études à court terme.

#### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants**

Sans objet.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques**

Les chercheurs cliniciens ont consigné les effets indésirables associés à l'exposition à l'escitalopram en se servant de la terminologie de leur choix. Il n'est donc pas possible d'estimer avec précision la proportion de patients ayant eu des effets indésirables sans d'abord regrouper les effets indésirables de nature semblable dans un nombre restreint de catégories standard. Les effets indésirables signalés ont été classés selon la définition du dictionnaire MedDRA, version 9.1.

Les effets indésirables énumérés ci-après sont ceux qui ont été signalés pendant le programme de développement clinique de l'oxalate d'escitalopram sur le traitement de la dépression (n = 896), qui comportait un essai clinique à long terme. Cette liste ne comprend pas les effets indésirables inclus dans le [tableau 2](#) (TDM).

Il importe de souligner que, même si les effets indésirables signalés sont survenus pendant le traitement par l'oxalate d'escitalopram, celui-ci n'est pas nécessairement en cause. Les effets indésirables sont classés par système ou appareil et sont énumérés selon les critères suivants : *fréquents* : effets indésirables qui sont survenus à une ou à plusieurs reprises chez au moins un patient sur 100; *non fréquents* : effets indésirables qui sont survenus chez moins d'un patient sur 100, mais chez au moins un patient sur 1000; *rare*s : effets indésirables qui sont survenus chez moins d'un patient sur 1000, mais chez au moins un patient sur 10 000.

### **Troubles hématologiques et lymphatiques**

*Non fréquents* : anémie, adénopathie. *Rares* : adénite.

### **Troubles cardiaques**

*Rares* : fibrillation auriculaire, bloc auriculaire du premier degré, bradycardie, extrasystoles, myocardite, rythme nodal, bradycardie sinusale.

### **Troubles congénitaux, héréditaires et génétiques**

*Rares* : nævus épidermique, maladie de Gilbert.

### **Troubles otiques et labyrinthiques**

*Non fréquents* : trouble de l'oreille, otalgies, acouphènes. *Rares* : bouchon de cérumen, surdité, syndrome de Ménière, mal des transports, perforation du tympan.

### **Troubles endocriniens**

*Rares* : goitre, hyperthyroïdie, thyroïdite.

### **Troubles oculaires**

*Non fréquents* : trouble de l'accommodation, blépharospasme, conjonctivite, sécheresse oculaire, douleurs oculaires, prurit oculaire, mydriase, photopsie, vue brouillée. *Rares* : asthénopie, chromatopsie, hémorragie oculaire, irritation oculaire, œdème oculaire, œdème palpébral, iritis, kératocône, myopie, cécité nocturne, décollement de la rétine, scotome, décollement du vitré.

### **Troubles gastro-intestinaux**

*Non fréquents* : gêne abdominale, distension abdominale, maladie de Crohn, dysphagie, entérite, gêne épigastrique, intoxication alimentaire, défécations fréquentes, douleurs gastro-intestinales, reflux gastro-œsophagien, gastrite, hémorroïdes, sécheresse labiale, rectorragie. *Rares* : fissure anale, colite ulcéreuse, polype colique, éructation, douleurs gingivales, hématémèse, émission de selles sanglantes, iléite, douleurs buccales, prurit anal, gastrite par reflux, stomatite, glossophytie, trouble glossique, trouble dentaire, érosion dentaire.

### **Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration**

*Non fréquents* : gêne thoracique, douleurs thoraciques, sensation inhabituelle, énervement, syndrome pseudogrippal, malaise, œdème, œdème périphérique, douleurs, soupirs, indolence, soif. *Rares* : satiété précoce, œdème facial, sensation de chaleur, faim, enflure locale, diminution de l'indice fonctionnel, impression de sentir la circulation sanguine.

### **Troubles du système immunitaire**

*Non fréquents* : réaction anaphylactique, allergie à la poussière de maison, hypersensibilité, allergie saisonnière. *Rares* : œdème allergique.

### **Infections et infestations**

*Non fréquents* : sinusite aiguë, bronchite aiguë, cystite, infection de l'oreille, infection oculaire, folliculite, mycose, infection gastro-intestinale, laryngite, infection pulmonaire, infection pelvienne (sexospécifique [ss]), otite moyenne, pharyngite, pharyngite streptococcique, pneumonie, infection des voies respiratoires, infection cutanée, abcès dentaire, amygdalite, infection dentaire, infection urinaire, candidose vaginale (ss), infection virale, infection virale des voies respiratoires supérieures, mycose vulvovaginale (ss). *Rares* : appendicite, bronchite virale, anthrax, cellulite, carie dentaire, érysipèle, furoncle, infection génito-urinaire à *Chlamydia*, infection gingivale, impétigo, infection parasitaire, mastite, onychomycose, otite externe, abcès péri-amygdalien, pyélonéphrite aiguë, éruption pustuleuse, salmonellose, infection staphylococcique, infection streptococcique, trachéite, infection vaginale, varicelle, infection d'une plaie.

### **Traumatismes, intoxications et complications opératoires**

*Non fréquents* : morsure d'animal, fracture de la cheville, morsure d'arthropode, contusion, excoriation, chute, traumatisme, surdosage intentionnel, luxation articulaire, traumatisme articulaire, entorse, traumatisme d'un membre, traumatisme buccal, douleurs opératoires, accident de la circulation routière, lacération cutanée, érythème solaire, brûlure thermique. *Rares* : piqûre d'arthropode, traumatisme dorsal, commotion, choc électrique, traumatisme oculaire, fracture du massif facial, fracture du pied, traumatisme ligamentaire, déchirure musculaire, traumatisme cervical, douleurs post-traumatiques, fracture du radius, fracture d'une côte, blessure sportive, traumatisme dentaire, fracture du cubitus, coup de fouet cervical antéro-postérieur.

### **Résultats des épreuves de laboratoire**

*Non fréquents* : élévation de la glycémie, élévation de la tension artérielle, élévation de la température corporelle, augmentation de la fréquence cardiaque, perte pondérale. *Rares* : arthroscopie, élévation de la bilirubinémie, élévation du cholestérol sanguin, élévation de l'uricémie, hématurie, raccourcissement de l'intervalle PR à l'électrocardiographie, diminution du taux d'hémoglobine, élévation des taux d'enzymes hépatiques, résultat positif au test de grossesse (ss).

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

*Non fréquents* : envies alimentaires. *Rares* : déshydratation, goutte, hypercholestérolémie, hypermagnésémie, hyperphagie, hyponatrémie, tétanie latente.

### **Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs**

*Non fréquents* : arthrite, raideur articulaire, contracture, spasmes musculaires, crispation musculaire, secousses musculaires, myasthénie, douleurs thoraciques musculosquelettiques, gêne musculosquelettique, raideur musculosquelettique, arthrose, douleurs à la mâchoire. *Rares* : douleur de la paroi thoracique, costochondrite, exostose, fibromyalgie, déformation des doigts, ganglion, saillie d'un disque intervertébral, douleur musculosquelettique, fasciite plantaire, polyarthrite rhumatoïde, sacro-iliite, sensation de lourdeur, trouble tendineux.

### **Néoplasies bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)**

*Non fréquents* : néoplasie mammaire. *Rares* : néoplasie mammaire bénigne, lipome, hyperplasie médullaire, papillome cutané, léiomyome utérin (ss).

### **Troubles du système nerveux**

*Non fréquents* : amnésie, trouble de l'équilibre, sensation de brûlure, syndrome du canal carpien, anomalie de la coordination, étourdissements posturaux, trouble de l'attention, dysgueusie, hyperréflexie, hypersomnie, hypertonie, hypoesthésie, trouble de la mémoire, contractions musculaires involontaires, syndrome des jambes sans repos, sciatique, syncope, altération du goût, céphalée de tension. *Rares* : dysesthésie, dysphasie, parésie faciale, spasme facial, malaise à la tête, hypogueusie, myoclonies, paralysie, hyperactivité psychomotrice, trouble sensoriel, somniloquie, syncope vasovagale.

### **Grossesse, puerpéralité et affections périnatales**

*Non fréquents* : grossesse (ss).

### **Troubles psychiatriques**

*Non fréquents* : agitation, apathie, bruxisme, état confusionnel, pleurs, dépersonnalisation, humeur déprimée, déréalisation, désorientation, réveil au petit matin, trouble émotionnel, hallucination auditive, insomnie initiale, augmentation de la libido, manie, trouble mental, insomnie dormitionnelle, sautes d'humeur, nervosité, trouble obsessionnel-compulsif, attaque de panique, idées suicidaires, tentative de suicide, tension, pensées inhabituelles. *Rares* : agressivité, détresse émotionnelle, euphorie, affect émoussé, anxiété généralisée, hallucination, hypomanie, indifférence, dépression majeure, paranoïa, ralentissement psychomoteur, tic.

### **Troubles rénaux et urinaires**

*Non fréquents* : dysurie, hématurie, urgence mictionnelle, retard à la miction. *Rares* : dilatation vésicale, gêne vésicale, chromaturie, nycturie, néphralgie, incontinence urinaire.

### **Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires**

*Non fréquents* : aménorrhée (ss), épидидymite (ss), trouble menstruel (ss), menstruations irrégulières (ss), métrorragie (ss), orchite non infectieuse (ss), érection douloureuse (ss), douleurs pelviennes, syndrome prémenstruel (ss), hémorragie postménopausique (ss), dysfonction sexuelle, douleurs testiculaires (ss). *Rares* : écoulement mammaire, douleurs mammaires, sensibilité mammaire, douleurs génitales, symptômes ménopausiques (ss), spasme utérin (ss), écoulement vaginal (ss), hémorragie vaginale (ss).

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

*Non fréquents* : asthme, toux, dyspnée, épistaxis, congestion nasale, sécrétions postnasales, rhinite allergique, rhinorrhée, irritation de la gorge, respiration sifflante. *Rares* : sinusite allergique, suffocation, dysphonie, polypes nasaux, rhinite apériodique, sensation de constriction du pharynx, trouble trachéal.

### **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés**

*Non fréquents* : acné, alopecie, 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 de la main, ongle incarné, réaction de photosensibilité, éruption maculopapuleuse, irritation cutanée, nodule cutané, odeur de la peau inhabituelle, peau chaude.

#### **Circonstances sociales**

*Non fréquents* : abus de drogues. *Rares* : stress familial, stress au travail.

#### **Interventions chirurgicales et médicales**

*Non fréquents* : extraction dentaire. *Rares* : ablation de polypes du côlon, intervention sur les gencives, excision de tissu cicatriciel, extraction dentaire.

#### **Troubles vasculaires**

*Non fréquents* : bouffées vasomotrices, hématome, hypertension, hypotension, hypotension orthostatique, refroidissement périphérique, varices. *Rares* : collapsus circulatoire, pâleur, trouble veineux.

### **8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques – Enfants**

Sans objet.

### **8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

Sans objet.

### **8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

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

**Tableau 5 — Effets indésirables déclarés spontanément**

<b>Appareil ou système</b>	<b>Effet indésirable</b>
Troubles hématologiques et lymphatiques	Leucocytose, leucopénie, thrombopénie
Troubles cardiaques	Arrêt cardiaque, prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, arythmie ventriculaire, torsades de pointes, tachycardie ventriculaire
Troubles endocriniens	Hausse des taux d'alanine aminotransférase,

<b>Appareil ou système</b>	<b>Effet indésirable</b>
	hausse des taux d'aspartate aminotransférase, hyperprolactinémie, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Troubles oculaires	Amblyopie, diplopie, altération du goût
Troubles gastro-intestinaux	Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie gingivale, pancréatite
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Mort (sans précision), sensation générale anormale, démarche anormale, irritabilité, pyrexie
Troubles hépatobiliaires	Hépatite
Résultats des épreuves de laboratoire	Augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline, augmentation de la concentration du médicament, prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, augmentation du RNI, anomalies des résultats des épreuves de la fonction hépatique, variation des taux de neurotransmetteurs, diminution du taux 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	Acathisie, accident vasculaire cérébral, convulsions cloniques, coma, dysarthrie, dyskinésie, dysphasie, trouble extrapyramidal, paralysie faciale, grand mal, perte de conscience, syndrome malin des neuroleptiques, trouble moteur, petit mal, syndrome sérotoninergique, trouble de l'élocution, dyskinésie tardive, syndrome vasovagal
Troubles psychiatriques	Délire, hallucinations visuelles, réaction de panique, instabilité psychomotrice, agitation, comportements suicidaires
Troubles rénaux et urinaires	Insuffisance rénale aiguë, rétention urinaire
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires	Femmes : ménométrorragie, hémorragie du post-partum Hommes : galactorrhée, priapisme
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Hyperventilation, embolie pulmonaire, rhinorrhée
Troubles de la peau et des tissus sous-	Œdème de Quincke, ecchymoses, nécrolyse

Appareil ou système	Effet indésirable
cutanés	épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson

\* Événement signalé pour la classe thérapeutique des ISRS/IRSN.

## Troubles cardiaques

### *Prolongation de l'intervalle QT*

L'escitalopram a été associé à une prolongation dose-dépendante de l'intervalle QT. On a fait état de cas de prolongation de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire, y compris de torsades de pointes, pendant le programme de pharmacovigilance, surtout chez des femmes hypokaliémiques ou présentant déjà une prolongation de l'intervalle QT ou d'autres troubles cardiaques. Lors d'une étude comparative avec placebo sur les tracés électrocardiographiques de sujets sains menée à double insu chez, la variation de l'intervalle QTc (correction selon la formule de Fridericia) par rapport à la valeur de départ a été de 4,3 ms (IC à 90 % : 2,2 – 6,4) pour la dose de 10 mg/jour et à 10,7 ms (IC à 90 % : 8,6 – 12,8) pour la dose de 30 mg/jour. D'après la relation établie entre la réponse et l'exposition au médicament, on prévoit une variation de 6,6 (7,9) ms de l'intervalle QTc (correction selon la formule de Fridericia) (IC à 95 %) à la C<sub>max</sub> obtenue avec la dose de 20 mg, comparativement au placebo. On a également observé une diminution statistiquement significative de la fréquence cardiaque de 2 à 5 battements par minute en moyenne pendant le traitement par TEVA-ESCITALOPRAM à 10 mg et à 30 mg chez ces sujets sains (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Appareil cardiovasculaire](#), [Prolongation de l'intervalle QT](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#), [Prolongation de l'intervalle QT](#)).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses importantes

#### 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 de pharmacocinétique dont il est question dans les sections qui suivent, que celles-ci portent sur l'oxalate d'escitalopram ou le citalopram racémique, ont été réalisées chez de jeunes volontaires en bonne santé, des hommes pour la plupart. En outre, un grand nombre d'études portaient sur une dose unique du médicament concomitant spécifique et de multiples doses d'oxalate d'escitalopram ou de citalopram racémique. Par conséquent, on ne dispose pas de



données chez les patients qui recevraient les médicaments concomitants à des doses thérapeutiques et de façon continue.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

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

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

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

L'administration concomitante de TEVA-ESCITALOPRAM et d'un IMAO est contre-indiquée en raison du risque de réactions graves apparentées au syndrome sérotoninergique ou au syndrome malin des neuroleptiques (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques \[SMN\]](#)). L'administration concomitante d'un ISRS et d'un IMAO a été associée à des réactions indésirables graves, parfois mortelles, notamment : hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, et altération de l'état mental, y compris une agitation extrême progressant vers le délire et le coma. Ces réactions ont aussi été signalées chez des patients qui avaient récemment mis fin à leur traitement par un ISRS et venaient d'amorcer un traitement par un IMAO. Dans certains cas, les symptômes étaient évocateurs du syndrome sérotoninergique ou du syndrome malin des neuroleptiques. Par conséquent, TEVA-ESCITALOPRAM ne doit pas être administré en association avec un IMAO ou dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par un IMAO (ce qui comprend le linézolide, un antibiotique qui est également un IMAO non sélectif réversible, ainsi que le bleu de méthylène, qui est un IMAO). De même, au moins 14 jours doivent s'écouler après l'arrêt du traitement par TEVA-ESCITALOPRAM avant d'amorcer un traitement par un IMAO (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

#### **Isoenzymes du cytochrome P<sub>450</sub>**

**Citalopram** : D'après les résultats de nombreuses études *in vitro* et *in vivo*, le citalopram racémique n'est ni la source ni la cause d'interactions pharmacocinétiques cliniquement importantes. Les données sur l'inhibition des enzymes *in vitro* n'ont pas révélé d'effet inhibiteur du citalopram sur les isoenzymes 3A4, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19 et 2E1 du cytochrome P<sub>450</sub>. Par conséquent, l'escitalopram ne devrait inhiber que peu, s'il se trouve, le métabolisme *in vivo* des médicaments dont la biotransformation dépend des isoenzymes du cytochrome P<sub>450</sub>. En outre, des études sur les interactions pharmacocinétiques entre le citalopram racémique et les médicaments suivants n'ont mis en évidence aucune interaction cliniquement importante :

carbamazépine (substrat du CYP3A4), triazolam (substrat du CYP3A4), théophylline (substrat du CYP1A2), warfarine (substrat du CYP2C9), lévomépromazine (inhibiteur du CYP2D6).

Escitalopram : L'utilisation de microsomes hépatiques humains comme modèles *in vitro* a permis de montrer que la biotransformation de l'escitalopram en métabolites déméthylés dépend de trois voies parallèles, lesquelles font intervenir les isoenzymes CYP2C19 et CYP3A4 et, dans une moindre mesure, CYP2D6 (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Métaboliseurs lents des substrats du CYP2C19](#)).

Des études ont également révélé que l'escitalopram entraîne une inhibition très faible, voire négligeable, des isoenzymes hépatiques CYP1A2, 2C9, 2C19, 2E1 et 3A4, et une inhibition faible de l'isoenzyme 2D6. Bien que l'escitalopram comporte un faible risque d'interactions médicamenteuses cliniquement importantes, la prudence est de mise lorsqu'il est administré en concomitance avec des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP2D6 et dont la marge thérapeutique est étroite.

On doit envisager la possibilité d'une diminution de la clairance de l'escitalopram lorsque ce dernier est administré en concomitance avec de multiples doses

- d'un puissant inhibiteur du CYP3A4 (par exemple, fluconazole, kétoconazole, itraconazole ou érythromycine) ou
- d'un puissant inhibiteur du CYP2C19 (par exemple, oméprazole, esoméprazole, fluvoxamine, lansoprazole ou ticlopidine). La prudence s'impose lorsqu'on prescrit une forte dose d'escitalopram (limite supérieure de la gamme posologique) en concomitance avec un inhibiteur du CYP2C19.

En outre, une étude portant sur une dose unique d'escitalopram administré en concomitance avec un schéma à doses multiples de cimétidine, inhibiteur non spécifique des isoenzymes du cytochrome P<sub>450</sub>, a mis en évidence une variation notable de la plupart des paramètres pharmacocinétiques de l'escitalopram.

Les voies métaboliques globales de l'escitalopram et du citalopram sont similaires sur le plan qualitatif, aussi le risque d'interactions associé à l'escitalopram devrait-il ressembler d'assez près à celui du citalopram. Il est donc possible de tirer des conclusions à partir des études antérieures sur le citalopram.

### **Médicaments agissant sur le système nerveux central (SNC)**

Les interactions entre l'escitalopram ou le citalopram racémique et d'autres médicaments à action centrale n'ont pas fait l'objet d'une évaluation spécifique. Comme l'escitalopram agit déjà de façon marquée sur le SNC, on doit faire preuve de prudence, comme on le ferait avec n'importe quel autre ISRS, lorsqu'on administre l'escitalopram en concomitance avec un autre médicament à action centrale.

### **Médicaments sérotoninergiques**

Compte tenu du mode d'action de l'escitalopram et du risque de syndrome sérotoninergique, la prudence est de mise lorsque TEVA-ESCITALOPRAM est administré en concomitance avec d'autres médicaments ou agents qui pourraient influencer sur les systèmes de neurotransmetteurs sérotoninergiques, comme le tryptophane, les triptans, les ISRS, le lithium, le millepertuis, le dextrométhorphan et les opioïdes (incluant 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, Neurologie, Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques \[SMN\]](#)). L'usage concomitant de TEVA-ESCITALOPRAM et d'un IMAO (y compris le linézolide, antibiotique qui fait partie de la classe des inhibiteurs réversibles non sélectifs de la monoamine-oxydase) est contre-indiqué (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

Des cas de syndrome sérotoninergique potentiellement mortel ont été signalés chez des patients recevant à la fois un ISRS/IRSN et un triptan. Si l'usage concomitant de TEVA-ESCITALOPRAM et d'un triptan est cliniquement justifié, il est conseillé de suivre le patient de près, surtout en début de traitement et lors des augmentations de la dose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques \[SMN\]](#)).

### **Médicaments ayant un effet sur la fonction plaquettaire (AINS, AAS et autres anticoagulants)**

La libération plaquettaire de sérotonine joue un rôle important dans l'hémostase. Des études épidémiologiques de cohortes ou cas-témoins font ressortir un lien entre la prise de psychotropes qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et la survenue d'une hémorragie digestive haute. Ces études indiquent également que la prise concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre anticoagulant peut potentialiser le risque d'hémorragie.

On a observé une modification des effets anticoagulants, y compris une augmentation des saignements, lorsqu'un ISRS ou un IRSN était administré en même temps que la warfarine. Il faut suivre de près les patients sous warfarine lorsqu'on entreprend ou qu'on interrompt un traitement par TEVA-ESCITALOPRAM (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Saignements anormaux](#)).

### **Citalopram (CELEXA)**

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

### **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 de l'alcool sur la fonction cognitive et la performance psychomotrice chez des volontaires, on déconseille l'usage concomitant de l'alcool et de l'escitalopram chez les patients déprimés.

### **Prolongation de l'intervalle QT**

On n'a pas effectué d'études pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques sur l'administration concomitante d'escitalopram et d'autres médicaments qui prolongent l'intervalle QT. La possibilité d'un effet additif de l'escitalopram et de ces agents ne peut être exclue. Par conséquent, on déconseille l'administration concomitante d'escitalopram et de médicaments qui prolongent nettement l'intervalle QT, tels les antiarythmiques des classes IA et III, certains antipsychotiques (p. ex. la ziprasidone), les antidépresseurs tricycliques, les opioïdes (p. ex. la méthadone) et certains antibiotiques (p. ex. la moxifloxacine). De même, il est déconseillé d'administrer TEVA-ESCITALOPRAM en même temps que des agents qui risquent de perturber l'équilibre électrolytique. Les médicaments qui diminuent les taux d'électrolytes incluent : diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques et diurétiques apparentés; laxatifs et lavements; amphotéricine B; corticostéroïdes à forte dose. Ces listes de médicaments pouvant donner lieu à des interactions médicamenteuses ne sont pas exhaustives (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation, Troubles cardiaques](#)).

### Polymorphisme

On a constaté que les concentrations plasmatiques d'escitalopram étaient deux fois plus élevées chez les métaboliseurs lents au niveau de la CYP2C19 que chez les métaboliseurs rapides (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Métaboliseurs lents des substrats du CYP2C19](#)). Bien qu'aucune variation significative n'ait été observée quant à l'exposition au médicament chez les métaboliseurs lents au niveau de la CYP2D6, la prudence s'impose lorsque l'escitalopram est administré en concomitance avec des ingrédients médicinaux qui sont principalement métabolisés par cette enzyme et qui possèdent une marge thérapeutique étroite.

### Données sur les interactions médicamenteuses provenant d'études sur l'oxalate d'escitalopram

Tableau 6 — 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 d'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 établie à 10 mg/jour.
imipramine/	EC	L'administration concomitante	On ignore la portée

Médicament (marque/dénomination commune)	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
désipramine (substrats du CYP2D6)		d'oxalate d'escitalopram (20 mg/jour pendant 21 jours) et de désipramine (dose unique de 50 mg), antidépresseur tricyclique et substrat du CYP2D6, a entraîné une augmentation de 50 % des concentrations de désipramine.	clinique de cette augmentation. L'administration concomitante de l'escitalopram et de l'imipramine ou de la désipramine commande donc la prudence.
métoprolol : substrat du CYP2D6	EC	L'administration concomitante d'oxalate d'escitalopram (20 mg/jour pendant 21 jours) et de métoprolol (substrat du CYP2D6) a entraîné une augmentation de 50 % des pics plasmatiques du $\beta$ -bloquant, mais on n'a pas noté d'effet cliniquement significatif sur la tension artérielle ni sur la fréquence cardiaque.	
oméprazole : Inhibiteur du CYP2C19	EC	L'administration concomitante d'oméprazole (30 mg 1 fois par jour pendant 6 jours), inhibiteur du CYP2C19, et d'oxalate d'escitalopram (dose unique de 20 mg le jour 5) a entraîné une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) et de la $C_{max}$ de l'escitalopram d'environ 50 % et 10 %, respectivement.	La prudence s'impose lorsqu'un inhibiteur du 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 établie à 10 mg/jour.
ritonavir : substrat du CYP3A4	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de ritonavir (600 mg), substrat du CYP3A4 et puissant inhibiteur du CYP3A4, et d'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'études sur le citalopram racémique**

**Tableau 7 — Interactions médicamenteuses établies ou théoriques avec le citalopram racémique**

<b>Médicament (marque/dénomination commune)</b>	<b>Source de la preuve</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
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 racémique (40 mg/jour) pendant 14 autres jours. Le citalopram n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de carbamazépine, substrat du CYP3A4, ni de l'époxyde issu du métabolisme de la 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 de citalopram racémique (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 de citalopram racémique (dose unique de 40 mg) et de kétoconazole (dose unique de 200 mg), puissant inhibiteur du CYP3A4, a diminué la C <sub>max</sub> du kétoconazole de 21 % et n'a pas modifié le profil pharmacocinétique du citalopram racémique.	
lévomépromazine	EC	L'administration concomitante de citalopram racémique (40 mg/jour pendant 10 jours) et de	

Médicament (marque/dénomination commune)	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		lévomépromazine (dose unique de 50 mg), inhibiteur de l'isoenzyme CYP2D6, n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de l'un ou l'autre médicaments.	
lithium	EC	L'administration concomitante de citalopram racémique (40 mg/jour pendant 10 jours) et de lithium (30 mmol/jour pendant 5 jours) n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicaments.	Comme le lithium peut augmenter la neurotransmission sérotoninergique, l'administration concomitante de lithium et d'escitalopram commande la prudence.
pimozide	EC	Lors d'une étude croisée à double insu menée chez 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 racémique 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 $t_{max}$ , par comparaison avec 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 de citalopram racémique (40 mg/jour pendant 21 jours) et de théophylline (dose unique de 300 mg), substrat du CYP1A2, n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de la théophylline.	
triazolam	EC	L'administration concomitante de citalopram racémique (40 mg/jour pendant 28 jours, après ajustement posologique) et de triazolam (dose unique de 0,25 mg), substrat de l'isoenzyme	

Médicament (marque/dénomination commune)	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		CYP3A4, n'a pas modifié significativement le profil pharmacocinétique de l'un ou l'autre médicaments.	
warfarine	EC	L'administration de citalopram racémique (40 mg/jour pendant 21 jours) n'a pas modifié le profil pharmacocinétique ni le profil pharmacodynamique (temps de Quick) d'une dose unique de 25 mg de warfarine, substrat des isoenzymes CYP3A4 et CYP2C9.	

Légende : EC = Essai clinique

## 9.5 Interactions médicament-aliments

Il est précisé dans diverses publications scientifiques que les principales composantes du jus de pamplemousse peuvent inhiber le CYP3A4. L'escitalopram est aussi métabolisé par d'autres isoenzymes qui ne sont pas affectées par le jus de pamplemousse, à savoir le CYP2C19 et le CYP2D6. Bien qu'il soit possible, en théorie, que des interactions pharmacocinétiques découlent de la prise de l'escitalopram et de la consommation concomitante de jus de pamplemousse, la survenue d'une telle interaction est considérée comme improbable.

## 9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

**Millepertuis :** Comme c'est le cas pour d'autres ISRS et les antidépresseurs de nouvelle génération, des interactions pharmacodynamiques peuvent survenir entre l'escitalopram et le millepertuis (plante médicinale) et ainsi entraîner des effets indésirables.

## 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

L'escitalopram (S-citalopram) est l'énantiomère actif du citalopram racémique. Des études *in vitro* et *in vivo* semblent indiquer que l'escitalopram est un inhibiteur sélectif très puissant du



recaptage de la sérotonine (ISRS), qui agit en inhibant par compétition spécifique le transporteur membranaire de la sérotonine (5-hydroxytryptophane ou 5-HT). L'escitalopram possède une grande affinité pour le site de liaison primaire, mais il se lie également à un site secondaire sur le transporteur de la sérotonine, pour lequel il a une affinité 1 000 fois plus faible. La portée clinique de cette liaison n'a pas été établie.

## 10.2 Pharmacodynamie

L'escitalopram est doté d'une affinité nulle ou négligeable pour une série de récepteurs, notamment : 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> (récepteurs dopaminergiques),  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ - (adrénorécepteurs), H<sub>1</sub> (récepteur histaminergique), récepteur muscarinique de l'acétylcholine, récepteur des benzodiazépines, récepteur GABA (acide gamma-aminobutyrique) et récepteurs des opioïdes. L'escitalopram ne se fixe pas aux divers canaux ioniques dont les canaux Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, K<sup>+</sup> et Ca<sup>++</sup> ou possède tout au plus une affinité très faible pour ces derniers.

## 10.3 Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique de l'escitalopram administré en une dose unique ou en doses multiples est linéaire et proportionnel à la dose pour les doses comprises entre 10 et 30 mg/jour. Lorsque l'escitalopram est administré une fois par jour, les concentrations plasmatiques atteignent un état d'équilibre dans un délai d'environ 1 semaine. À l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques d'escitalopram chez de jeunes sujets en bonne santé étaient environ 2,6 fois plus élevées que celles que l'on observe après une dose unique.

**Absorption :** Chez des volontaires en bonne santé, après administration par voie orale de doses d'escitalopram de 10 mg ou de 20 mg, on observe des pics plasmatiques dans un délai d'environ 4 heures. L'absorption de l'escitalopram, qui devrait être quasi complète lorsque ce dernier est administré par voie orale, n'est pas influencée par la nourriture.

**Distribution :** Après administration par voie orale d'une dose unique de 10 mg d'escitalopram, le volume de distribution apparent de l'escitalopram (V<sub>d</sub>,  $\beta$ /F) est d'environ 12 à 26 L/kg. Chez l'humain, la fixation de l'escitalopram aux protéines plasmatiques est indépendante des concentrations plasmatiques du médicament et se chiffre en moyenne à 55 %.

**Métabolisme :** L'escitalopram est métabolisé dans le foie en S-desméthylcitalopram (S-DCT) et en S-didesméthylcitalopram (S-DDCT). Chez l'humain, l'escitalopram sous forme inchangée est le composé qui prédomine dans le plasma. Après administration de doses multiples d'escitalopram, les concentrations plasmatiques moyennes des métabolites S-DCT et S-DDCT sont habituellement de 28 %-31 % et de < 5 % de la concentration de la molécule mère, respectivement. Les résultats d'études *in vitro* semblent indiquer que les métabolites (S-DCT et S-DDCT) ne contribuent pas de manière significative à l'action clinique de l'escitalopram.

Des études *in vitro* effectuées avec des microsomes hépatiques humains ont révélé que la biotransformation de l'escitalopram en métabolites déméthylés dépend principalement des

isoenzymes CYP2C19, CYP3A4 et, dans une moindre mesure, du CYP2D6. La clairance hépatique apparente du médicament équivaut à environ 90 % de la dose administrée. Après administration de l'escitalopram par voie orale, la fraction de médicament récupérée sous forme d'escitalopram et de S-DCT (métabolite) se chiffre à environ 8 % et 10 %, respectivement.

## Élimination

La biotransformation de l'escitalopram a lieu principalement dans le foie, et sa demi-vie terminale s'élève à environ 27 à 32 heures.

Après administration par voie orale, la clairance plasmatique est d'environ 0,6 L/min, dont environ 7 % provient de la clairance rénale.

## Innocuité cardiaque

Voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation, Troubles cardiaques](#).

## Populations et cas particuliers

- **Enfants** : L'emploi de TEVA-ESCITALOPRAM n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans ([7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation](#)).
- **Patients âgés** : Le profil pharmacocinétique de l'escitalopram administré en une dose unique ou en doses multiples à des sujets âgés de 65 ans ou plus (n = 18) a été comparé à celui obtenu chez des sujets plus jeunes. Après administration d'une dose unique, les concentrations plasmatiques d'escitalopram étaient similaires chez les sujets âgés et les sujets plus jeunes. Chez les sujets âgés, lorsque les concentrations d'escitalopram étaient à l'état d'équilibre, la concentration maximale ( $C_{max}$ ), l'aire sous la courbe (ASC) et la demi-vie de l'escitalopram ont augmenté d'environ 35 %, 50 % et 50 %, respectivement, tandis que la clairance a diminué. Lorsqu'il est administré à cette population de patients, on recommande de réduire la dose de TEVA-ESCITALOPRAM et de prescrire une dose maximale moindre (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées \(≥ 65 ans\)](#)).
- **Sexe** : Lors de l'administration de multiples doses d'oxalate d'escitalopram (10 mg/jour pendant 3 semaines) à 18 hommes (9 hommes âgés et 9 jeunes) et à 18 femmes (9 femmes âgées et 9 jeunes), on n'a observé aucune différence entre les hommes et les femmes quant aux valeurs de l'ASC, de la  $C_{max}$  et de la demi-vie ajustées en fonction du poids. Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction du sexe.
- **Insuffisance hépatique** : Chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh), comparativement à des sujets dont la fonction hépatique était normale, la demi-vie de l'escitalopram a été environ deux fois plus

longue (66 heures c. 36 heures) et l'exposition au produit a été augmentée d'environ deux tiers. Ainsi, en présence d'une insuffisance hépatique, il est préférable de prescrire une dose de TEVA-ESCITALOPRAM se situant vers la limite inférieure de l'éventail posologique recommandé. On ne dispose d'aucune donnée sur les paramètres pharmacocinétiques de l'escitalopram chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). On doit donc redoubler de prudence lorsqu'on utilise TEVA-ESCITALOPRAM en présence d'une insuffisance hépatique grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique](#)).

- **Insuffisance rénale** : On ne dispose d'aucune donnée sur le profil pharmacocinétique de l'escitalopram chez les patients présentant une insuffisance rénale. Chez les patients qui présentaient une insuffisance rénale légère à modérée (n = 7), la clairance du citalopram racémique administré par voie orale a été réduite de 17 % par rapport aux patients dont la fonction rénale était normale, mais on n'a pas observé d'effet cliniquement significatif sur le profil pharmacocinétique du médicament. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez ces patients. À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune donnée sur les paramètres pharmacocinétiques de l'escitalopram ou du citalopram racémique administré de façon chronique à des patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Insuffisance rénale](#) et [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Insuffisance rénale](#)).

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les comprimés TEVA-ESCITALOPRAM à température ambiante (de 15 °C à 30 °C).

## 12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

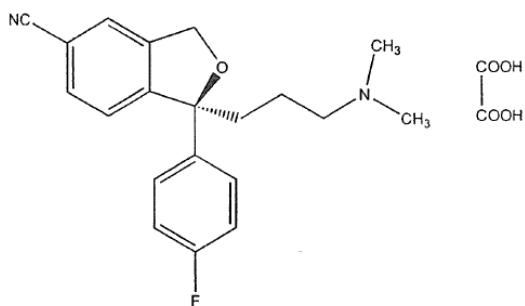
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Oxalate d'escitalopram

Dénomination systématique : Oxalate de (S)(+)-1-[3-(diméthylamino)propyl]-1-(4-fluorophényl)-1,3-dihydroisobenzofurane-5-carbonitrile

Formule et masse moléculaires :  $C_{20}H_{21}FN_2O \cdot C_2H_2O_4$  ; 414,42 g/mol

Formule de structure :



#### Propriétés physicochimiques

L'oxalate d'escitalopram est une poudre blanche à blanc cassé. Elle est soluble dans le méthanol et peu soluble dans le chloroforme. Son pKa est de 4,38.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Plan des essais et démographie des études

Voir [14.2 Résultats des études](#).

### 14.2 Résultats des études

#### Trouble dépressif majeur (TDM)

L'efficacité de l'oxalate d'escitalopram dans le traitement de la dépression a été établie lors de trois études multicentriques, à groupes parallèles et comparatives avec placebo d'une durée de 8 semaines qui portaient sur des patients répondant aux critères du DSM-IV de la dépression majeure. Deux des trois études comportaient un groupe de traitement recevant le citalopram racémique. Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité dans les trois études était la variation moyenne du score sur l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery Asberg (MADRS, pour *Montgomery Asberg Depression Rating Scale*) après huit semaines de traitement, par rapport aux valeurs de départ, après ajustement des données pour tenir compte du score initial, du traitement et du centre. Les trois études comportaient une période préliminaire d'une semaine pendant laquelle les patients recevaient un placebo à simple insu, suivie de 8 semaines de traitement à double insu.

#### Études sur l'escitalopram à doses fixes

##### Étude 1

Au total, 377 patients traités dans un contexte de soins primaires pour un TDM ont reçu 10 mg/jour d'oxalate d'escitalopram (N = 188) ou un placebo (N = 189). La variation moyenne du score MADRS ajusté après 8 semaines de traitement, par rapport aux valeurs de départ, dénotait une amélioration significativement plus marquée dans le groupe sous oxalate d'escitalopram à 10 mg/jour que dans le groupe sous placebo (-16,3 c. -13,6, respectivement).

##### Étude 2

Lors d'une autre étude, 485 patients ambulatoires souffrant d'un TDM ont reçu 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. La variation moyenne du score MADRS ajusté après 8 semaines de traitement, par rapport aux valeurs de départ, dénotait une amélioration significativement plus marquée dans le groupe sous oxalate d'escitalopram à 10 et 20 mg/jour que dans le groupe sous placebo (-12,8 et -13,9 c. -9,4, respectivement).

#### Étude sur l'escitalopram à doses variables

##### Étude 3

En tout, 468 patients souffrant d'un TDM et traités dans un contexte de soins primaires ont reçu 10 ou 20 mg d'oxalate d'escitalopram (N = 155), 20 ou 40 mg de citalopram racémique (N = 159) ou un placebo (N = 154) pendant 8 semaines. Au cours des quatre premières semaines de traitement actif, les doses étaient fixes : 10 mg d'oxalate d'escitalopram ou 20 mg de citalopram racémique. Une augmentation de la dose — qui portait la dose d'escitalopram à 20 mg et la dose de citalopram à 40 mg — était autorisée à partir de la quatrième semaine. La variation moyenne du score MADRS ajusté après 8 semaines de traitement, par rapport aux valeurs de départ, dénotait une amélioration significativement plus marquée dans le groupe sous oxalate d'escitalopram à 10-20 mg que dans le groupe sous placebo (-15,0 c. -12,11, respectivement).

### **Étude d'observation à long terme sur la rechute lors d'un traitement par l'escitalopram**

Un essai comparatif avec placebo a montré l'efficacité de l'oxalate d'escitalopram pour maintenir la réponse au traitement antidépresseur chez des patients souffrant de TDM qui avaient répondu à un traitement antérieur à court terme de 8 semaines et que l'on a ensuite suivis pendant une période allant jusqu'à 36 semaines afin d'observer les rechutes. Dans le cadre de cet essai à plus long terme, 274 patients qui répondaient aux critères du TDM selon le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM-IV) et qui avaient répondu à un traitement par l'oxalate d'escitalopram à 10 ou 20 mg/jour lors d'une première étude ouverte de 8 semaines, ont été randomisés de façon à poursuivre leur traitement par l'oxalate d'escitalopram à la même dose ou à recevoir un placebo pendant une période allant jusqu'à 36 semaines où l'on observait les rechutes. Pendant la phase ouverte, la réponse se définissait par une diminution du score MADRS total à  $\leq 12$ . Pendant la phase à double insu, la rechute se définissait par une augmentation du score MADRS total à  $\geq 22$  ou l'arrêt du traitement en raison d'une réponse clinique insuffisante. Le délai d'apparition de la rechute a été significativement plus long au cours des 36 semaines subséquentes chez les patients qui avaient continué à recevoir l'oxalate d'escitalopram que chez ceux qui avaient reçu un placebo.

### **14.3 Études de biodisponibilité comparatives**

Une étude croisée à répartition aléatoire sur l'administration d'une dose unique en deux traitements et sur deux périodes comparant la biodisponibilité des comprimés TEVA-ESCITALOPRAM à 20 mg (Teva Canada Ltée) et des comprimés Cipralext<sup>MD</sup> à 20 mg (Lundbeck Canada Inc.) a été menée auprès de 24 hommes et femmes à jeun et en bonne santé. Les données de biodisponibilité comparative des 22 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau ci-après.

## RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Escitalopram (1 × 20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>0-72</sub> (ng•h/mL)	554,15 584,92 (33)	554,25 583,65 (33)	99,98	96,60 – 103,48
C <sub>max</sub> (ng/mL)	20,99 21,57 (25)	20,84 21,31 (23)	100,71	96,38 – 105,23
t <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	3,80 (38)	3,82 (33)		

1. Comprimés TEVA-ESCITALOPRAM (escitalopram, sous forme d'oxalate d'escitalopram) à 20 mg (Teva Canada Ltée).

2. Comprimés Cipralax<sup>MD</sup> (escitalopram, sous forme d'oxalate d'escitalopram) à 20 mg (Lundbeck Canada Inc.).

3. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

En raison de la longue demi-vie d'élimination de l'escitalopram, l'ASC<sub>i</sub> et la T<sub>1/2</sub> n'ont pu être calculées avec précision à partir des données obtenues dans le cadre de cette étude.

### 15 MICROBIOLOGIE

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

### 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les études sur la toxicité de l'escitalopram ont été réalisées chez une seule espèce, le rat. Cette espèce est considérée comme la plus appropriée, car le ratio R/S du citalopram et de ses métabolites, le DCT et le DDCT, observé chez cet animal est comparable à celui que l'on observe chez l'humain. En outre, le rat a été utilisé comme modèle animal pour démontrer la stéréosélectivité énantiomérique dans l'évaluation de l'action pharmacologique de cet ISRS.

Des observations importantes découlant d'études sur la toxicité du citalopram racémique chez le rat, la souris et le chien sont aussi décrites dans cette section.

#### Toxicologie générale

##### Toxicité aiguë

L'administration d'escitalopram par gavage à raison de 500 mg/kg a causé des décès, de la prostration et des tremblements, alors qu'aucun effet n'a été observé à 250 mg/kg. De même,

le citalopram n'a pas eu d'effet à 250 mg/kg, mais les doses de 500 et de 1000 mg/kg ont toutes deux été associées à la mort de quelques animaux et à des signes cliniques similaires. L'administration d'un bolus intraveineux de 22 mg/kg d'escitalopram a donné lieu à des difficultés respiratoires dans en l'espace de 30 minutes, et la dose de 30 mg/kg a entraîné des convulsions et la mort de quelques animaux. Le citalopram administré à ces doses a eu des effets comparables.

### **Cardiotoxicité, y compris l'inflammation et l'insuffisance cardiaque congestive**

Lors de l'étude visant à faire le pont entre les deux substances, on a constaté que l'escitalopram (80 mg/kg/jour) et le citalopram (160 mg/kg/jour) entraînaient tous deux des signes de cardiotoxicité chez le rat, mais l'incidence était plus élevée chez les animaux sous escitalopram (2 animaux sur 20 c. 3 sur 40, respectivement).

Les altérations provoquées par les deux composés, qui étaient initialement et principalement de nature inflammatoire (myocardite), touchaient surtout le myocarde et les oreillettes et incluaient l'insuffisance cardiaque congestive.

La myocardite était d'envergure similaire chez les mâles et les femelles ayant reçu l'escitalopram à forte dose, mais l'apparition des lésions a semblé être plus rapide chez les mâles que chez les femelles.

Il semble que la cardiotoxicité soit davantage en corrélation avec la concentration plasmatique maximale qu'avec l'exposition systémique (ASC). Aux doses sans effet, les concentrations plasmatiques maximales étaient environ 8 fois plus élevées que les concentrations obtenues en clinique, tandis que l'ASC de l'escitalopram n'était que 3-4 fois plus élevée que l'exposition obtenue en clinique. Ces résultats pourraient s'expliquer par l'effet sur les amines biogènes, qui se traduit par une diminution du débit coronarien et une ischémie potentielle. Cela dit, le mécanisme exact de la cardiotoxicité chez le rat n'est pas clair. Selon l'expérience clinique avec le citalopram racémique et les essais cliniques sur l'escitalopram, ces résultats ne semblent pas avoir de corrélation clinique.

### **Études sur les effets cardiovasculaires**

Des expériences de type « patch-clamp » ont révélé que l'escitalopram et le citalopram racémique exercent, dans une certaine mesure, un effet inhibiteur sur les canaux  $I_{Kr}$  et  $I_{Na}$  et sur les courants calciques de type L dans le cœur, mais seulement à des concentrations micromolaires.

Les effets électrophysiologiques de l'escitalopram, du S-DDCT, du R-DDCT, du citalopram racémique, du DDCT et d'autres ISRS ont été examinés dans le modèle du cœur de cobaye utilisant la technique de Langendorff. De 0,5 à 2,5  $\mu$ M, tous les ISRS ont causé une prolongation de l'intervalle PQ, accompagné d'une activité inotrope négative. Aucun des ISRS évalués ni le S-DDCT n'ont eu d'effet sur l'intervalle QT, alors que le R-DDCT et le DDCT l'ont allongé à la concentration la plus élevée (2,5  $\mu$ M).



Des doses d'escitalopram de 1, 3 ou 6 mg/kg ont été perfusées par voie intraveineuse sur une période de 2 heures chez des chiens conscients. Les taux sériques atteints à la fin de la perfusion n'ont pas entraîné de crises convulsives. Même la plus forte dose d'escitalopram (correspondant à 15-21 fois la  $C_{max}$  chez l'humain à une dose de 20 mg/jour) a été associée à une variation minimale de l'intervalle PR, laquelle a été considérée comme ne dépassant pas les limites physiologiques. L'intervalle QT n'a pas été affecté. Exception faite de quelques changements dans la morphologie des ondes T précordiales, phénomène déjà observé avec de nombreux autres médicaments agissant sur le SNC, on n'a pas observé d'action particulière sur l'ECG.

### **Dégénérescence/atrophie rétiniennes chez le rat recevant du citalopram racémique**

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

### **Convulsions et décès chez des chiens recevant le citalopram racémique**

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

Les études ont démontré que : (1) La perfusion par voie i.v. de citalopram à 20 mg/kg entraînait des convulsions. À cette dose, les concentrations sanguines de citalopram atteignaient 1950 ng/mL. En présence de diazépam, également perfusé par voie i.v., on pouvait augmenter la dose de citalopram perfusé jusqu'à concurrence de 70 mg/kg (6 800 ng/mL). (2) La perfusion de 5 à 22 mg/kg de didesméthylcitalopram par voie i.v. a causé une prolongation de l'intervalle QT. À la dose de 5 mg/kg correspondaient des concentrations sanguines de 300 ng/mL du métabolite. La prolongation de l'intervalle QT était dose-dépendante. (3) Lorsqu'on a perfusé simultanément 20 mg/kg de citalopram et 5 mg/kg de didesméthylcitalopram (en présence de diazépam pour éviter les convulsions), cinq chiens sur neuf sont morts d'une fibrillation ventriculaire. À ces doses correspondaient des concentrations plasmatiques de citalopram et de didesméthylcitalopram de 1950 ng/mL et de 300 ng/mL, respectivement.

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

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

En résumé, le profil d'innocuité de l'escitalopram est semblable à celui du citalopram racémique, exception faite d'une incidence plus élevée d'inflammation cardiaque à des doses proportionnelles. De plus, l'utilisation clinique de l'escitalopram est étayée par une expérience clinique considérable sur l'innocuité des ISRS en général et du citalopram racémique en particulier.

Chez le rat, si l'on exclut la phospholipidose observée avec de nombreux médicaments cationiques amphophiles, la dose sans effet observé est de 40 mg/kg/jour par voie orale. À cette dose, la  $C_{max}$  plasmatique d'escitalopram enregistrée pendant l'étude de 13 semaines chez le rat variait entre 1076 et 1383 nM, ce qui correspond à environ 8-11 fois l'exposition humaine (131 nM) après l'administration répétée de la dose maximale recommandée (20 mg/jour).

#### **Toxicité de doses subchroniques et répétées**

Des études comparatives de 4 et de 13 semaines ont été réalisées avec l'escitalopram et le citalopram racémique, et on a confronté les résultats de divers test sur l'administration par voie orale de ces deux agents. Une étude distincte de 60 jours a aussi utilisé le rat comme modèle.

Lors de l'étude de toxicité de 4 semaines, la dose maximale des deux médicaments (60 mg/kg/jour) a entraîné un léger ralentissement du gain pondéral, de légères modifications dans le fonctionnement du foie et une phospholipidose dans divers tissus. À la dose de 60 mg/kg/jour, les signes de phospholipidose étaient plus marqués chez les animaux qui avaient reçu le citalopram racémique.

Lors de l'étude de toxicité de 13 semaines chez le rat, il a été démontré que les effets toxiques de l'escitalopram étaient comparables à ceux du citalopram. Les effets toxiques étaient notamment une hépatomégalie et une inflammation du myocarde à fortes doses, de même qu'une phospholipidose typique observée avec de nombreux médicaments cationiques amphophiles. On a aussi observé des signes cliniques, dont un gain pondéral moindre, de la sédation et des tremblements. La dose sans effet observé (DSEO) était d'environ 5 à 10 mg/kg/jour pour les deux composés.

#### **Toxicocinétique**

Selon les études de 4 et de 13 semaines réalisées chez le rat, les paramètres pharmacocinétiques et toxicocinétiques de l'escitalopram semblent comparables après administration de l'escitalopram ou du citalopram racémique. Les taux plasmatiques ont aussi été déterminés dans plusieurs études de toxicité. Le tableau ci-dessous résume les paramètres toxicocinétiques observés chez le rat dans une étude de 13 semaines et les compare aux paramètres pharmacocinétiques observés chez l'humain.

Étude/ Espèce	Dose d'ESC (mg/kg/jour) Voie orale	Sexe	C <sub>max</sub> (nmol/L)	ASC <sub>0-t</sub> (nmol•h/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 multiples chez l'humain<sup>2</sup> (jour 24)</b>	10 mg/jour	M&F	63	1109	–	–	–	–
	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		1383	17 843	58x	36x	31x	20x
	120 <sup>1</sup>		Ind.	Ind.	Ind.	Ind.	Ind.	Ind.
	10	F	302	739	13x	1,5x	6,9x	0,8x
	40		734	10 232	31x	21x	17x	12x
	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	M&F	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		316	5123	105x	85x	85x	69x
	120 <sup>1</sup>		Ind.	Ind.	Ind.	Ind.	Ind.	Ind.
	10	F	38	315	13x	5,3x	10x	4,3x
	40		149	2510	50x	42x	40x	34x

	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	M&F	3,0	60	–	–	–	–
	20 mg/jour <sup>3</sup>		3,7	74				
<p>1 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, pour être portée à 80 mg/kg/jour au cours de la semaine 6.</p> <p><sup>2</sup>n = 17(10 mg) ou n = 16 (30 mg)</p> <p>3 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) sur la fonction cardiaque.</p> <p>Ind.: indéterminé</p>								

On a utilisé des marges d'exposition atteignant environ 10 fois la dose thérapeutique maximale de la molécule mère et environ 30-140 fois la concentration des métabolites dans les divers tests de toxicité sur l'escitalopram. Les données indiquent que le métabolisme de l'escitalopram observé chez le rat est très semblable à celui observé chez l'humain. Chez le rat, le ratio R/S du citalopram et de ses métabolites, le DCT et le DDCT, est comparable à ce que l'on observe chez l'humain. Cependant, il existe certaines différences quantitatives entre l'humain et les animaux quant à la pharmacocinétique et au métabolisme du citalopram et de l'escitalopram. La différence la plus importante concerne le métabolisme de premier passage, moins important chez l'humain que chez les animaux, d'où des taux sanguins de S-DCT et de S-DDCT proportionnellement plus faibles chez l'humain.

### Carcinogénicité

Une série exhaustive de tests sur la cancérogénicité du citalopram racémique a été réalisée chez la souris et le rat. Le citalopram racémique n'a montré aucun signe de potentiel cancérigène chez la souris de lignée NMRI/BOM à des doses quotidiennes de 40 à 240 mg/kg (1,5 an) et chez le rat de lignée COBS WI à des doses quotidiennes de 8 à 80 mg/kg (2 ans), si ce n'est une fréquence accrue de carcinomes au niveau de l'intestin grêle chez des rats ayant reçu 8 et 24 mg/kg/jour de citalopram racémique. Ces dernières doses correspondent à peu près, en mg/m<sup>2</sup>, à une dose d'escitalopram valant 2 à 6 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain. Aucun effet de ce genre n'a été observé chez les rats qui recevaient 80 mg/kg/jour. D'après les mêmes critères que ceux cités précédemment, nous pouvons conclure que l'escitalopram n'est pas cancérigène.

### Génotoxicité

On a fait une batterie complète de tests *in vitro* et *in vivo* sur le citalopram racémique. Le citalopram racémique n'a exercé aucune activité mutagène dans la plupart des tests *in vitro* (tests de Ames dans des cultures de *Salmonella*; test d'aberration chromosomique dans des cultures de lymphocytes humains; test de mutations géniques dans des cultures de cellules de

lymphome de souris L5178Y) et des tests *in vivo* (test des micronoyaux; synthèse d'ADN non programmée). Cependant, le citalopram racémique s'est révélé mutagène lors du test *in vitro* de mutation inverse bactérienne (test de Ames) dans deux des cinq lignées bactériennes (*Salmonella* TA98 et TA1537) en l'absence d'activation métabolique. Le citalopram racémique s'est révélé clastogène lors du test *in vitro* sur des cellules pulmonaires de hamster chinois, en présence ou en l'absence d'activation métabolique.

### **Toxicologie relative à la reproduction et au développement**

Lorsque le citalopram racémique a été administré par voie orale à 16 rats mâles et à 24 rates avant l'accouplement et la gestation, puis tout au long de ces périodes, à des doses de 16, 32, 48 et 72 mg/kg/jour, l'accouplement a diminué à toutes les doses tandis que la fertilité a diminué à partir de  $\geq 32$  mg/kg/jour. La durée de la gestation a été prolongée chez les animaux qui recevaient 48 mg/kg/jour.

On a évalué la toxicité pour la mère et le fœtus ainsi que la toxicité périnatale et postnatale de l'escitalopram chez le rat. Aux fins de comparaison, on a administré à certains animaux une forte dose de citalopram racémique.

Lors des études sur la toxicité de l'escitalopram (56, 112 ou 150 mg/kg/jour) et du citalopram racémique (70 mg/kg/jour) pour le développement embryofœtal, menées chez des rates pendant l'organogenèse, on a observé des effets sur l'embryon et le fœtus (diminution du poids corporel fœtal et retard de l'ossification) uniquement à partir de 112 mg/kg/jour ( $\geq 56$  fois la dose maximale d'escitalopram recommandée chez l'humain [20 mg/jour] en fonction de la surface corporelle [ $\text{mg}/\text{m}^2$ ]). On a noté des effets similaires chez les animaux traités par le citalopram racémique. Ces doses étaient aussi toxiques pour la mère.

Lors d'une étude antérieure sur la toxicité du citalopram racémique pour le développement embryofœtal, on a observé des effets sur l'embryon et le fœtus – diminution de la croissance et de la survie des fœtus et incidence accrue d'anomalies fœtales (entre autres, des anomalies cardiovasculaires et osseuses ainsi que des retards de l'ossification) – à partir de 112 mg/kg/jour (environ 18 fois la dose maximale de citalopram recommandée chez l'humain [60 mg/jour] en fonction de la surface corporelle [ $\text{mg}/\text{m}^2$ ]).

Dans une autre étude sur la toxicité du citalopram racémique (0,8, 3,2 ou 12,8 mg/kg/jour) pour le développement embryofœtal menée pendant l'organogenèse, mais cette fois chez des lapines, on n'a pas observé d'effet toxique sur le développement. La dose sans effet observé sur la mère et sur le développement des lapereaux était, respectivement, de 3,2 et de 12,8 mg/kg/jour.

Lorsque les rates ont reçu par voie orale l'escitalopram (6, 12, 24 ou 48 mg/kg/jour) ou le citalopram racémique (12 ou 48 mg/kg/jour) pendant la gestation et tout au long du sevrage, les fortes doses ont été associées à une augmentation de la mortalité des petits au cours des 4 premiers jours et à des retards de croissance persistants pour la dose de 48 mg/kg/jour, et ce,

pour les deux composés. Dans le cas du citalopram, la dose sans effet observé sur la mère et la fonction reproductrice était de 12 mg/kg/jour. Dans le cas de l'escitalopram, la DSEO et la dose sans effet nocif observé sur la mère et la fonction reproductrice était de 24 mg/kg/jour, soit environ 12 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>).

### **Fertilité masculine**

Des études chez l'animal ont montré qu'à des concentrations bien supérieures à celles que l'on obtient chez l'humain, certains ISRS diminuaient l'indice de fertilité, l'indice de grossesse et le taux d'implantation et entraînaient des anomalies du sperme. Le citalopram s'est de plus révélé génotoxique pour des cellules germinales de souris aux doses recommandées chez l'humain après 4 semaines d'exposition chronique; plus précisément, il a été associé à un nombre accru de cassures de l'ADN du sperme, à des spermatoocytes de premier ordre aberrants et à des lésions oxydatives de l'ADN. Nous n'avons aucune donnée animale sur cet aspect pour l'escitalopram.

## **17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE**

1. CIPRALEX (comprimés à 5, 10, 15 et 20 mg), numéro de contrôle de la présentation : 253398, monographie de produit, Lundbeck Canada Inc. (12 janvier 2022)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

### VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTEVA-ESCITALOPRAM

#### Comprimés d'oxalate d'escitalopram

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-ESCITALOPRAM**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-ESCITALOPRAM**.

#### À quoi TEVA-ESCITALOPRAM sert-il?

TEVA-ESCITALOPRAM est utilisé pour soulager les symptômes de dépression chez l'adulte. Si vous prenez TEVA-ESCITALOPRAM pendant une période prolongée, votre médecin fera une évaluation continue de votre état, afin de voir si TEVA-ESCITALOPRAM est toujours sûr et efficace pour vous.

#### Comment TEVA-ESCITALOPRAM agit-il?

TEVA-ESCITALOPRAM est un médicament appelé « antidépresseur » et appartient à une classe de médicaments portant le nom d'*inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine* (IRSR).

TEVA-ESCITALOPRAM agit en augmentant le taux d'une substance chimique du cerveau appelée *sérotonine*. La variation du taux de sérotonine dans le cerveau peut contribuer à la dépression ainsi qu'à d'autres maladies apparentées.

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

Ingrédient médicamenteux : Oxalate d'escitalopram

Ingrédients non médicamenteux : Acide stéarique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, polydextrose, polyéthylène glycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium, triacétate de glycérol et triacétine

#### TEVA-ESCITALOPRAM est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés renfermant 10 mg ou 20 mg d'escitalopram (sous forme d'oxalate d'escitalopram).

#### Vous ne devez pas prendre TEVA-ESCITALOPRAM si :

- vous êtes allergique à l'oxalate d'escitalopram;
- vous êtes allergique à l'un ou l'autre des ingrédients de TEVA-ESCITALOPRAM ou aux constituants du contenant;
- vous prenez également du pimozide, médicament utilisé pour le traitement de la schizophrénie;
- vous prenez ou avez récemment pris un antidépresseur appartenant à la classe des *inhibiteurs de la monoamine oxydase*, comme le sulfate de phénelzine, la tranlycypromine ou le moclobémide, ou d'autres inhibiteurs de la monoamine-oxydase, comme le linézolide, le bleu de méthylène ou la sélégiline;
- on vous a informé que vous présentiez une prolongation de l'intervalle QT ou vous avez reçu un diagnostic de syndrome du QT long congénital.

**Avant de prendre TEVA-ESCITALOPRAM, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si vous :**

- avez des problèmes cardiaques;
- êtes diabétique, car TEVA-ESCITALOPRAM pourrait rendre la maîtrise du taux de sucre sanguin (glycémie) plus difficile à atteindre;
- avez des problèmes hépatiques (foie) ou rénaux (reins);
- faites des crises d'épilepsie ou en avez déjà faites;
- avez des épisodes de manie, en avez déjà eus ou vous avez un diagnostic de trouble bipolaire;
- recevez un traitement appelé *électroconvulsivothérapie* (électrochocs);
- avez un problème de coagulation sanguine ou avez été informé que vous présentiez un faible taux de plaquettes;
- avez des antécédents familiaux de prolongation de l'intervalle QT/QTc (activité électrique anormale du cœur);
- présentez un déséquilibre électrolytique (comme un faible taux de potassium, de magnésium ou de calcium sanguins) ou souffrez d'une affection qui pourrait avoir une telle conséquence, comme des vomissements, de la diarrhée ou une déshydratation;
- vous avez fracturé un os récemment, on vous a dit que vous souffrez d'ostéoporose ou que vous avez des facteurs de risque d'ostéoporose;
- prenez des médicaments (d'ordonnance ou non) ou en avez pris au cours des 14 derniers jours, surtout s'il s'agit d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase, de pimozone, de tout autre antidépresseur, de triptans (antimigraineux), de lithium, d'opioïdes (pour le traitement de la douleur ou de la pharmacodépendance) ou de médicaments contenant du tryptophane;
- avez déjà fait une réaction allergique à un médicament quelconque ou à n'importe lequel des ingrédients mentionnés dans ce dépliant;
- souffrez de dépendance à l'alcool et/ou aux drogues de la rue;
- prenez du millepertuis, plante médicinale utilisée pour le traitement de la dépression.

#### **Autres mises en garde pertinentes**

Il est important que vous fassiez régulièrement part à votre médecin de la manière dont vous vous sentez pendant le traitement par TEVA-ESCITALOPRAM.

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

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

Au lieu de vous sentir mieux, il se pourrait que vous vous sentiez moins bien et que des sentiments d'agitation, d'anxiété ou d'impulsivité surgissent ou s'aggravent lorsque vous commencerez à prendre TEVA-ESCITALOPRAM. La même chose pourrait se produire si votre dose est modifiée.

#### **Automutilation et suicide**

Idées et comportements suicidaires peuvent survenir à tout âge mais sont plus probables chez les 18-24 ans. S'il vous arrive à un moment quelconque de penser à vous faire du mal ou à vous enlever la vie, communiquez avec votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital **immédiatement**. De tels comportements ou pensées sont plus probables si vous avez déjà envisagé de vous mutiler ou de mettre fin à vos jours dans le passé. Par conséquent, si tel est le cas, faites-le savoir à votre médecin, afin qu'il vous surveille plus étroitement pendant votre traitement par TEVA-ESCITALOPRAM.

Il peut être utile de dire à un ami proche ou à un parent que vous souffrez de dépression et de demander à cette personne de lire le présent feuillet. Vous pourriez aussi lui demander de vous dire si elle pense que votre dépression s'aggrave ou si des changements dans votre comportement l'inquiètent. Si tel est le cas, demandez une aide médicale.



### **Activation de la manie**

TEVA-ESCITALOPRAM doit être utilisé avec prudence en cas d'antécédents d'épisodes maniaques. Par conséquent, si vous avez ou avez déjà eu des épisodes maniaques, ou si vous avez reçu un diagnostic de trouble bipolaire, faites-le savoir à votre médecin. Certains patients atteints de trouble bipolaire (aussi appelé *dépression maniaque*) peuvent entrer en phase de manie au début du traitement par TEVA-ESCITALOPRAM. Mentionnez à votre médecin si vous avez des symptômes de manie, comme par exemple une activité physique excessive, un comportement hyperactif ou des pensées qui s'emballent, une hausse d'énergie, des troubles du sommeil, des pensées qui se bousculent, un comportement imprudent, une sensation de joie ou une irritabilité excessives, ou encore si vous parlez davantage et plus rapidement que d'habitude.

### **Problèmes de saignement**

Avant de prendre TEVA-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 TEVA-ESCITALOPRAM fait partie peuvent augmenter le risque de saignements — tels qu'épistaxis (saignement de nez) et ecchymoses (bleus) — voire d'hémorragie mortelle. Cet effet est plus probable si vous avez des antécédents de troubles hémorragiques ou si vous prenez d'autres médicaments connus pour affecter la coagulation sanguine. Demandez à votre médecin quels sont les médicaments qui peuvent augmenter les saignements.

### **Grossesse**

Avant de prendre TEVA-ESCITALOPRAM, mentionnez à votre médecin si vous êtes enceinte, si croyez l'être, ou encore si vous planifiez une grossesse. En effet, à moins que vous ayez discuté des risques avec votre médecin et soyez tous deux convenus du contraire, vous ne devez pas prendre TEVA-ESCITALOPRAM si vous êtes enceinte. Par ailleurs, si vous le devenez pendant le traitement, faites-le-lui savoir immédiatement. Si vous prenez TEVA-ESCITALOPRAM vers la fin de votre grossesse, vous pourriez avoir des saignements vaginaux abondants peu de temps après votre accouchement.

### **Effets sur le nouveau-né**

Certains nouveau-nés dont la mère avait reçu un médicament tel que TEVA-ESCITALOPRAM durant la grossesse ont eu, à la naissance, des problèmes ayant nécessité une hospitalisation prolongée, un soutien respiratoire ou encore une alimentation par sonde. Les symptômes causés par ces problèmes peuvent comprendre les manifestations suivantes :

- troubles de l'alimentation et/ou de la respiration
- peau bleuâtre
- crises épileptiques
- variation de la température corporelle
- vomissements
- hypoglycémie (faible taux de sucre sanguin)
- muscles tendus ou trop relâchés
- réflexes vifs
- tremblements
- énervement
- irritabilité
- faiblesse
- somnolence, troubles du sommeil et pleurs constants

Dans la plupart des cas, le médicament avait été pris durant le troisième trimestre de la grossesse. Ces symptômes sont causés soit par le médicament comme tel, soit par sa privation soudaine. Ils disparaissent généralement avec le temps, mais si votre bébé présente l'un ou l'autre de ces symptômes, communiquez avec votre médecin le plus tôt possible.

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

Si vous prenez TEVA-ESCITALOPRAM vers la fin de votre grossesse, votre bébé pourrait risquer de souffrir d'une maladie pulmonaire grave appelée « hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN) ». Cette maladie cause des troubles respiratoires peu après la naissance chez le nouveau-né, généralement dans les 24 premières heures suivant l'accouchement. Le bébé peut alors se mettre à respirer rapidement, et sa peau peut prendre une teinte bleuâtre. Si cela arrive à votre nouveau-né, obtenez une aide médicale d'urgence.

### **Allaitement**

TEVA-ESCITALOPRAM passe dans le lait maternel. Par conséquent, si vous allaitez ou pensez le faire, dites-le à votre médecin, car on ignore si cela est sans danger pour le bébé. D'ailleurs, vous ne devriez pas allaiter pendant que vous prenez TEVA-ESCITALOPRAM, à moins que vous ayez discuté des risques avec votre médecin et soyez tous deux convenus que vous pouviez le faire.

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

TEVA-ESCITALOPRAM exerce sur l'activité électrique du cœur un effet appelé *prolongation de l'intervalle QT/QTc* (qui est une anomalie de l'activité électrique du cœur). Cet effet peut produire une perturbation du rythme cardiaque (arythmie/dysrythmie) et entraîner ainsi des étourdissements, des palpitations (sensation de battements cardiaques rapides, très forts ou irréguliers), un évanouissement ou un arrêt cardiaque et la mort. Ce phénomène est plus probable chez les personnes qui ont des facteurs de risque, comme une maladie ou une crise cardiaque, ou qui prennent des médicaments susceptibles d'interagir avec l'activité cardiaque. Si vous éprouvez des symptômes quelconques de perturbation du rythme cardiaque (fréquence ou rythme cardiaques anormaux), comme des étourdissements, des palpitations (sensation de battements cardiaques rapides, très forts ou irréguliers), un évanouissement ou des convulsions, vous devez obtenir une aide médicale immédiatement.

### **Toxicité sérotoninergique**

Toxicité sérotoninergique (aussi appelée *syndrome sérotoninergique*) : TEVA-ESCITALOPRAM peut causer une toxicité sérotoninergique, syndrome rare mais potentiellement mortel. Ce syndrome peut causer de graves perturbations dans le fonctionnement du cerveau, des muscles et de l'appareil digestif. Il peut se manifester si TEVA-ESCITALOPRAM est administré en même temps que certains antidépresseurs ou antimigraineux.

Les symptômes de la toxicité sérotoninergique comprennent les manifestations suivantes :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements
- secousses, contractions ou rigidité musculaires, exagération des réflexes, perte de la coordination
- battements cardiaques rapides, variations de la tension artérielle
- confusion, agitation, énervement, hallucinations, variations de l'humeur, perte de connaissance et coma

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

La prise de médicaments tels que TEVA-ESCITALOPRAM peut causer des symptômes de dysfonction sexuelle. Dans certains cas, ceux-ci persistent après l'arrêt du traitement. Si vous éprouvez des symptômes tels qu'une diminution du désir, de la performance ou de la satisfaction sexuels, parlez-en à votre médecin.

### **Risque de fracture osseuse**

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

### **Glaucome à angle fermé**

TEVA-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 TEVA-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 ceux-ci enflent ou deviennent rouges.

### **Conduite d'un véhicule et utilisation de machines**

TEVA-ESCITALOPRAM peut perturber la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines. Par conséquent, avant de prendre le volant ou d'utiliser des machines quelconques, attendez de voir comment vous réagissez à TEVA-ESCITALOPRAM. Si TEVA-ESCITALOPRAM nuit à votre capacité d'effectuer ces activités en toute sécurité, ne vous y engagez pas.

### **Symptômes de sevrage**

Communiquez avec votre médecin avant d'interrompre le traitement ou de réduire votre dose de TEVA-ESCITALOPRAM. Si vous cessez de prendre TEVA-ESCITALOPRAM subitement ou réduisez la dose brusquement, ou si vous ratez une dose, vous pourriez avoir des symptômes tels qu'étourdissements, rêves étranges, troubles sensoriels — comme une sensation de chocs électriques —, agitation, anxiété, indifférence émotionnelle, troubles de la concentration, maux de tête, migraine, tremblements, nausées, vomissements. Si vous avez de tels symptômes, ou tout autre symptôme d'ailleurs, mentionnez-le à votre médecin immédiatement, car il pourrait décider d'ajuster votre posologie afin de les atténuer.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.**

### **Interactions médicamenteuses graves**

**Ne prenez pas TEVA-ESCITALOPRAM si vous prenez ou avez récemment pris :**

- un inhibiteur de la monoamine-oxydase, comme la phénelzine, la tranlycypromine, le moclobémide ou la sélégiline, le linézolide (un antibiotique) ou du bleu de méthylène (par voie intraveineuse);
- du pimozide.

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-ESCITALOPRAM :**

- médicaments qui traitent les troubles du rythme cardiaque (antiarythmiques);
- antipsychotiques, pour le traitement de la schizophrénie;
- opioïdes (pour traiter la douleur ou la pharmacodépendance ou pour l'anesthésie), tels que méthadone, buprénorphine, tramadol, fentanyl, tapentadol, mépéridine ou pentazocine;
- médicaments contre les infections;
- diurétiques (médicaments qui font uriner);
- laxatifs (y compris les lavements);
- autres ISRS (citalopram) ou tout autre antidépresseur (p. ex. imipramine, désipramine), utilisés pour traiter la dépression;
- lithium, pour le traitement du trouble de l'humeur;
- tryptophane, comme somnifère ou pour le traitement de l'anxiété;
- cimétidine, pour les problèmes d'acidité gastrique;
- triptans (p. ex. sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan), pour le traitement de la migraine;
- fluconazole, pour le traitement des infections fongiques;
- kétoconazole, pour le traitement des infections fongiques;
- itraconazole, pour le traitement des infections fongiques;
- warfarine, pour prévenir la formation de caillots sanguins;
- oméprazole, pour le traitement des troubles gastriques;
- plantes médicinales, telles que le millepertuis;
- certains médicaments pouvant agir sur la coagulation sanguine et augmenter les saignements, tels que les anticoagulants oraux (p. ex. warfarine, dabigatran), l'acide acétylsalicylique (p. ex. Aspirin®) et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex. ibuprofène);
- certains médicaments employés pour calmer la toux, comme le dextrométhorphan.

Évitez de consommer de l'alcool pendant le traitement par TEVA-ESCITALOPRAM.

### Utilisation du médicament

- Prenez TEVA-ESCITALOPRAM exactement comme vous l'a indiqué le médecin.
- Avalez les comprimés entiers, avec de l'eau. Ne les mâchez pas.
- Vous pouvez prendre TEVA-ESCITALOPRAM avec ou sans nourriture.
- Prenez TEVA-ESCITALOPRAM une fois par jour, toujours à la même heure.
- Continuez à prendre TEVA-ESCITALOPRAM, même si vous ne vous sentez pas mieux, car il peut s'écouler plusieurs semaines avant que le médicament ne commence à agir, et l'amélioration de vos symptômes peut être graduelle.
- Prenez TEVA-ESCITALOPRAM pendant toute la durée recommandée par votre médecin. À moins d'indications contraires de la part de votre médecin, ne mettez pas brusquement fin au traitement, même si vous vous sentez mieux.
- Ne dépassez jamais la dose de TEVA-ESCITALOPRAM prescrite par votre médecin.
- Suivez toutes les directives de votre médecin.

### Dose habituelle :

La dose habituelle est de un comprimé de 10 mg, une fois par jour. Il est possible que votre médecin vous prescrive une dose plus faible dans certaines situations, par exemple si vous êtes une personne âgée ou avez des problèmes de foie.

### Surdosage

Un surdosage peut se manifester par les signes suivants : étourdissements, tremblements, transpiration, somnolence, coma, nausées, vomissements, variation du rythme cardiaque, diminution de la tension artérielle et crise épileptique.

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-ESCITALOPRAM, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### Dose oubliée

Si vous oubliez une dose, prenez simplement la dose suivante à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose pour compenser celle que vous avez oubliée.

### Effets secondaires possibles de TEVA-ESCITALOPRAM

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-ESCITALOPRAM. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre médecin.

- Nausées
- Transpiration accrue
- Diarrhée
- Fatigue
- Fièvre
- Constipation
- Congestion nasale ou écoulement nasal
- Troubles du sommeil
- Perte d'appétit
- Augmentation de l'appétit

- Gain pondéral
- Diminution de la libido
- Diminution de la capacité à atteindre l'orgasme
- Dysfonction érectile
- Anxiété
- Agitation
- Rêves étranges
- Difficulté à trouver le sommeil
- Somnolence
- Bâillements
- Tremblements
- Picotements
- Étourdissements
- Sécheresse buccale
- Brûlures d'estomac
- Douleurs musculaires et articulaires
- Douleur gastrique et variation de la fréquence cardiaque
- Fracture osseuse

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>PEU FRÉQUENT</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.			X
<b>Réactions allergiques :</b> Éruptions cutanées seulement, urticaire seulement.		X	
<b>Modification de la maîtrise de la glycémie chez les diabétiques : Hypoglycémie</b> (diminution du taux de sucre dans le sang) : étourdissements, manque d'énergie, somnolence, céphalées, tremblements, transpiration ou <b>Hyperglycémie</b> (hausse du taux de sucre dans le sang) :		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
augmentation de la soif, envie fréquente d'uriner, faiblesse, confusion, haleine fruitée.			
<b>Problèmes hémorragiques :</b> Contusions (bleus) ou saignements de la peau, du nez ou d'autres parties du corps, qui durent plus longtemps que d'habitude.		X	
<b>Hallucinations :</b> Perception visuelle ou auditive de choses étranges.		X	
<b>Manie :</b> Hyperactivité physique, comportementale ou mentale, excès d'énergie, troubles du sommeil, pensées qui s'emballent, comportement imprudent, sensation de joie ou irritabilité excessives, logorrhée (parler davantage et plus rapidement que d'habitude).		X	
<b>Mouvements incontrôlables du corps ou du visage</b>		X	
<b>Incapacité d'uriner</b>		X	
<b>RARE</b>			
<b>Toxicité sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques</b> (symptômes multiples dus à la présence de taux élevés de sérotonine dans l'organisme) : Combinaison de la plupart ou de l'ensemble des symptômes suivants : confusion, agitation, transpiration, tremblements, frissons, forte fièvre, hallucinations, secousses musculaires soudaines,			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
rigidité musculaire, irritabilité ou sentiment de grande agitation, battements cardiaques rapides. Ce problème peut s'aggraver au point d'entraîner une perte de connaissance.			
<b>Faible taux sanguin de sodium</b> : Symptômes de fatigue, faiblesse, confusion s'accompagnant de douleur, raideur ou incoordination musculaires.		X	
<b>Glaucome à angle fermé</b> (augmentation de la pression intraoculaire, changements visuels tels que vue floue ou brouillée) : Douleur oculaire, changements visuels, enflure ou rougeur des yeux ou du pourtour des yeux.			X
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Crises convulsives</b> : Perte de connaissance avec tremblements incontrôlables.			X
<b>Troubles du foie</b> : Symptômes comprenant nausées, vomissements, perte d'appétit s'accompagnant de démangeaisons, jaunissement de la peau ou des yeux et urines foncées.			X
<b>Saignements gastro-intestinaux</b> : Vomissements de sang ou sang dans les selles.			X
<b>Apparition ou aggravation de troubles émotifs ou comportementaux</b> : Anxiété, hostilité ou impulsivité. <b>Akathisie</b> : Agitation et incapacité de rester assis ou debout sans bouger.		X	
<b>Automutilation et suicide</b> : Penser à se blesser ou à			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
s'enlever la vie.			
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Perturbation du rythme cardiaque</b> (fréquence ou rythme cardiaque anormal): Étourdissements, palpitations (sensation de battements cardiaques rapides, très forts ou irréguliers), évanouissement, crises épileptiques.		X	
<b>Hémorragie du postpartum</b> (saignements vaginaux abondants peu de temps après l'accouchement) : Saignements vaginaux abondants après la naissance du bébé.		X	
<b>Symptômes faisant suite à l'arrêt du traitement ou à une diminution de la dose :</b> Étourdissements, rêves étranges, troubles sensoriels telle une sensation de chocs électriques, agitation, anxiété, indifférence émotionnelle, troubles de la concentration, maux de tête, migraine, tremblements, nausées, vomissements, transpiration.		X	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.



### Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### Conservation

- Rangez TEVA-ESCITALOPRAM hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez TEVA-ESCITALOPRAM au sec et à la température ambiante (15 °C à 30 °C) dans un contenant fermé hermétiquement.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
- Si le médecin interrompt votre traitement, veuillez retourner à la pharmacie tous les comprimés inutilisés, à moins que votre médecin vous demande de les garder.

### Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-ESCITALOPRAM :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant ([www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 16 août 2022