

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

**PrACT ESCITALOPRAM ODT**

Comprimés orodispersibles d'escitalopram

Comprimés orodispersibles, 10 mg et 20 mg d'escitalopram, destinés à la voie orale

**Antidépresseur**

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto, Ontario  
Canada M1B 2K9

Date d'autorisation initiale :  
Le 10 septembre 2014

Date de révision :  
Le 29 octobre 2025

N° de contrôle de la présentation : 295720

## MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

<a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Hématologique</a>	10/2025
<a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes</a>	10/2025
<a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Grossesse</a>	10/2025

### TABLE DES MATIÈRES

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

<b>MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>1.1 Enfants .....</b>	<b>4</b>
<b>1.2 Personnes âgées .....</b>	<b>4</b>
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES .....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
<b>4.1 Considérations posologiques .....</b>	<b>5</b>
<b>4.2 Dose recommandée et ajustement posologique .....</b>	<b>7</b>
<b>4.4 Administration .....</b>	<b>8</b>
<b>4.5 Dose oubliée .....</b>	<b>8</b>
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>8</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>10</b>
<b>7.1 Cas particuliers.....</b>	<b>17</b>
<b>7.1.1 Grossesse.....</b>	<b>17</b>
<b>7.1.2 Allaitement .....</b>	<b>18</b>
<b>7.1.3 Enfants .....</b>	<b>18</b>
<b>7.1.4 Personnes âgées .....</b>	<b>19</b>
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>19</b>
<b>8.1 Aperçu des effets indésirables .....</b>	<b>19</b>

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques .....	20
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques : enfants .....	24
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	24
8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques : enfants .....	28
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	28
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit .....	28
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>30</b>
9.1 Interactions médicamenteuses graves .....	30
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	30
9.3 Interactions médicament-comportement .....	30
9.4 Interactions médicament-médicament .....	30
9.5 Interactions médicament-aliment .....	37
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales .....	37
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	37
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>37</b>
10.1 Mode d'action .....	37
10.2 Pharmacodynamie .....	38
10.3 Pharmacocinétique .....	38
<b>12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>40</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>41</b>
<b>13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>41</b>
<b>14 ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>42</b>
14.1 Essais cliniques, par indication .....	42
14.2 Études de biodisponibilité comparative .....	43
<b>15 MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>44</b>
<b>16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>44</b>
<b>17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE .....</b>	<b>50</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS .....</b>	<b>51</b>

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

### 1 INDICATIONS

ACT ESCITALOPRAM ODT (comprimés orodispersibles d'escitalopram) est indiqué chez les adultes pour :

- le traitement symptomatique du trouble dépressif majeur (TDM).

L'efficacité de l'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'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 [14.1 Essais cliniques, par indication, Trouble dépressif majeur \[TDM\]](#)).

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

#### 1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : ACT ESCITALOPRAM ODT n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation](#)).

#### 1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les résultats des essais cliniques et l'expérience clinique semblent indiquer que l'utilisation de l'escitalopram chez les personnes âgées est associée à des différences sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- ACT ESCITALOPRAM ODT est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la préparation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- ACT ESCITALOPRAM ODT est contre-indiqué en présence d'un allongement connu de l'intervalle QT ou d'un syndrome du QT long congénital (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QT](#); [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit, Troubles cardiaques](#); et [9.4 Interactions médicament-médicament, Allongement de l'intervalle QT](#)).
- **inhibiteurs de la monoamine-oxydase**

Des réactions graves ont été signalées chez des patients qui recevaient un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) en association avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou le moclobémide, IMAO réversible, ainsi que chez des patients qui venaient de mettre fin à leur traitement par un ISRS et qui commençaient un traitement par un IMAO (voir 9.1 Interactions médicamenteuses graves; et 9.4 Interactions médicament-médicament, Inhibiteurs de la monoamine oxydase [IMAO]). L'administration concomitante d'un ISRS et d'un IMAO a entraîné des réactions graves, parfois mortelles, dont l'hyperthermie, la rigidité, les myoclonies, une instabilité du système autonome avec risque de fluctuations des signes vitaux, des altérations de l'état mental comme une agitation extrême évoluant vers le délirium et le coma. Certains cas se caractérisaient par des signes évocateurs du syndrome sérotoninergique. ACT ESCITALOPRAM ODT ne doit donc pas être administré en concomitance avec un IMAO ni dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO (y compris le linézolide, un antibiotique inhibant la monoamine-oxydase de manière non sélective et réversible, ainsi que le bleu de méthylène, un IMAO). De même, au moins 14 jours doivent s'écouler après l'arrêt du traitement par ACT ESCITALOPRAM ODT avant qu'un traitement par un IMAO ne soit amorcé.

- **Pimozide**

ACT ESCITALOPRAM ODT ne doit pas être administré en concomitance avec le pimozide, un antipsychotique, car les résultats d'une étude comparative sur le citalopram (racémate) indiquent que l'usage concomitant des deux médicaments est associé à un risque accru d'allongement de l'intervalle QTc par rapport au pimozide administré seul. Cette interaction pharmacodynamique apparente est survenue en l'absence d'une interaction pharmacocinétique cliniquement significative; on ignore le mécanisme en cause (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

L'emploi d'un antidépresseur est associé à un risque accru d'actes d'automutilation, de comportements agressifs à l'égard des autres ainsi que d'idées et de comportements suicidaires. Chez tous les patients recevant un antidépresseur, il faut être à l'affût d'une aggravation clinique et de l'apparition de comportements de type agitation et de pensées et comportements suicidaires (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation](#)).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

**Remarque :** ACT ESCITALOPRAM ODT n'est offert que sous forme de comprimés orodispersibles à 10 mg et à 20 mg; ceux-ci ne peuvent pas être utilisés lorsque la dose requise est de 5 mg ou de 15 mg.

#### 4.1 Considérations posologiques

**Enfants :** ACT ESCITALOPRAM ODT n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation](#)).

- **Femmes enceintes** : ACT ESCITALOPRAM ODT ne doit pas être employé pendant la grossesse à moins que les bienfaits ne l'emportent nettement sur les risques, surtout au troisième trimestre vu les répercussions sur la santé du nouveau-né. Voir [7.1.1 Grossesse](#).
- **Personnes âgées** : La dose utilisée doit être plus faible. Les patients âgés doivent être informés du risque accru de chute. Les femmes âgées sont exposées à un risque accru d'hyponatrémie et de SIADH. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Maladies cardiaques; Musculo-squelettique, Risque de fracture osseuse; Rénal, Hyponatrémie](#); et [7.1.4 Personnes âgées](#).
- **Diminution de la posologie** : Une dose quotidienne initiale plus faible (5 mg) et la dose quotidienne maximale (10 mg) doivent être utilisées chez :
  - les patients âgés;
  - les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée;
  - les métaboliseurs lents au niveau de la CYP2C19 ou les patients prenant de la cimétidine, de l'oméprazole ou un autre inhibiteur de la CYP2C19.
- **La prudence est de mise chez les patients présentant :**
  - un risque accru d'hyponatrémie (p. ex., femmes âgées, patients déshydratés ou cirrhotiques);
  - une insuffisance hépatique sévère;
  - une insuffisance rénale sévère;
  - une bradycardie préexistante.
- **Interactions** (Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#))
  - Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (contre-indiqués) ne doivent pas être administrés en concomitance. Il doit y avoir un intervalle d'au moins 14 jours après ou avant la prise d'un IMAO.
  - Le pimozide (contre-indiqué) ou le citalopram ne doivent pas être administrés en concomitance.
  - Le médicament doit être évité ou utilisé avec prudence si le patient prend en concomitance :
    - des inhibiteurs puissants du CYP3A4;
    - d'autres médicaments pour le SNC;
    - d'autres agents sérotoninergiques;
    - des médicaments qui allongent l'intervalle QT;
    - des médicaments qui agissent sur la fonction plaquettaire; ou
    - des médicaments qui causent une hyponatrémie; ou
    - de l'alcool;
    - un médicament principalement métabolisé par la CYP2D6 s'il possède une marge thérapeutique étroite.
- **Diminution graduelle de la posologie.** La prise du médicament ne doit pas être arrêtée soudainement. Lorsque le médecin décide de diminuer la dose d'un ISRS ou de mettre fin au traitement par un ISRS, il doit le faire graduellement et être à l'affût des symptômes de retrait.

## 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

### Adultes (< 65 ans)

#### Trouble dépressif majeur

ACT ESCITALOPRAM ODT doit être administré 1 fois/jour, le matin ou le soir, avec ou sans nourriture :

- Dose habituelle chez l'adulte : 10 mg/jour, par voie orale.
- Augmentation de la dose : Si l'on craint des effets indésirables en début de traitement, il faut instaurer le traitement à 5 mg/jour et augmenter la dose sous réserve d'une bonne tolérance. Comme ESCITALOPRAM ODT n'est offert que sous forme de comprimés orodispersibles à 10 mg et à 20 mg, ceux-ci ne peuvent pas être utilisés lorsque les doses requises sont de 5 mg.
- Dose maximale : 20 mg/jour (au besoin, et si elle est bien tolérée).
- Il faut utiliser la plus faible dose efficace et la 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 ACT ESCITALOPRAM ODT. De même, il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'arrêt d'un traitement par ACT ESCITALOPRAM ODT et le début d'un traitement par un IMAO (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

#### Arrêt du traitement par l'escitalopram

Les effets indésirables sont fréquents au cours des premiers jours suivant l'arrêt du traitement par un ISRS et sont aussi signalés après l'oubli d'une dose ou une diminution de la dose.

- L'arrêt du traitement ne doit pas être abrupt. Il est recommandé de diminuer la dose graduellement sur une période de quelques semaines afin de réduire le risque de symptômes de retrait.
- Lorsqu'il arrête le traitement ou qu'il en diminue la posologie, le médecin doit surveiller le patient et être à l'affût des symptômes de retrait.
- Si le patient manifeste des symptômes qu'il juge intolérables après une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement, l'ajustement posologique doit tenir compte de sa réponse clinique.

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Symptômes de sevrage](#) 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)**  
L'indication d'utilisation chez les enfants n'a pas été autorisée par Santé Canada.
- **Personnes âgées (≥ 65 ans)**  
Une demi-vie plus longue et une clairance moindre ont été démontrées au sein de la population

âgée (voir [7.1.4 Personnes âgées](#); voir aussi [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)). On doit amorcer le traitement à 5 mg/jour. Comme les comprimés ACT ESCITALOPRAM ODT ne sont offerts qu'en doses de 10 mg et de 20 mg, ils ne peuvent pas être utilisés lorsque la dose requise est de 5 mg. Selon la réponse et la tolérance du patient, cette dose pourra être portée à 10 mg/jour.

- **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 (racémate) en présence d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), ACT ESCITALOPRAM ODT doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

- **Insuffisance hépatique**

On devrait s'en tenir à la dose minimale recommandée en présence d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Une dose unique initiale de 5 mg/jour administrée par voie orale est recommandée. Comme les comprimés ACT ESCITALOPRAM ODT ne sont offerts qu'en doses de 10 mg et de 20 mg, ils ne peuvent pas être utilisés lorsque la dose requise est de 5 mg. 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'escitalopram chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). On doit donc redoubler de prudence lorsqu'on utilise ACT ESCITALOPRAM ODT en présence d'une insuffisance hépatique grave.

- **Métaboliseurs lents de la CYP2C19**

Le métabolisme de l'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. Comme les comprimés ACT ESCITALOPRAM ODT ne sont offerts qu'en doses de 10 mg et de 20 mg, ils ne peuvent pas être utilisés lorsque la dose requise est de 5 mg. Selon la réponse du patient, cette dose pourra être portée à un maximum de 10 mg/jour.

#### 4.4 Administration

ACT ESCITALOPRAM ODT doit être administré par voie orale une fois par jour, avec ou sans nourriture. Le comprimé orodispersible doit être placé sur la langue, après quoi il se dissout rapidement et peut être avalé sans eau. Le comprimé orodispersible est friable et doit être manipulé avec soin.

#### 4.5 Dose oubliée

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

### 5 SURDOSAGE

Les données cliniques sur les surdosages d'escitalopram sont limitées, et il est fréquent que ceux-ci s'accompagnent de surdosages concomitants d'autres médicaments. Dans la majorité des cas, on n'a signalé que des symptômes bénins, voire aucun symptôme. Des cas mortels de surdosage où l'escitalopram est la seule substance en cause (doses inconnues) ont été rarement 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 (racémate), aucun patient n'est mort suivant 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 (racémate) ainsi que les autres médicaments et/ou l'alcool qui ont été ingérés simultanément. Cependant, trois cas mortels de surdosage du citalopram seul (racémate) ont été rapportés dans la littérature (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 (racémate) et l'escitalopram, il importe de souligner que ce dernier devrait avoir des effets pharmacodynamiques semblables à ceux du racémate à une dose plus faible.

Des cas mortels de syndrome sérotoninergique ont été signalés chez des patients qui avaient ingéré des surdoses de moclobémide (Manerix<sup>®</sup>) et de citalopram (racémate). Les concentrations plasmatiques de moclobémide se situaient entre 16 et 90 mg/L (éventail thérapeutique : 1 à 3 mg/L) et celles du citalopram (racémate), 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 (racémate) 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'ECG (dont l'allongement de l'intervalle QTc, le rythme nodal, l'arythmie ventriculaire et possiblement un cas de torsades de pointes).

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

Comme c'est le cas pour le citalopram (racémate), il n'existe aucun antidote spécifique de l'escitalopram. Le traitement vise à soulager les symptômes et doit comporter des mesures de soutien. 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 par voie orale. On recommande de surveiller les paramètres électrocardiographiques et les signes vitaux, de soulager les symptômes et de recourir à des mesures générales de soutien.

Étant donné le fort volume de distribution de l'escitalopram, une diurèse forcée, la dialyse, l'hémoperfusion et une transfusion totale ne seraient probablement pas bénéfiques.

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

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1844-764-7669).
---

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés orodispersibles / 10 mg et 20 mg	Acésulfame-potassium, croscarmellose sodique, acide chlorhydrique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, néohespéridine dihydrochalcone, arôme de menthe poivrée et polacriline-potassium. De l'oxalate de potassium résiduel se trouve dans le comprimé (formé <i>in situ</i> ).

ACT ESCITALOPRAM ODT est offert en comprimés de 10 mg et de 20 mg.

- 10 mg : Comprimé rond et plat à bords biseautés, blanc à blanc cassé, dont l'une des faces porte l'inscription « 10 ».
- 20 mg : Comprimé rond et plat à bords biseautés, blanc à blanc cassé, dont l'une des faces porte l'inscription « 20 ».

### Conditionnement

ACT ESCITALOPRAM ODT est offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés (2 plaquettes alvéolées de 15 comprimés chacune).

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

#### *Symptômes de sevrage*

Les effets indésirables sont fréquents lorsque la dose d'un ISRS est abaissée ou que le traitement par un ISRS prend fin, surtout si l'arrêt est soudain. L'arrêt du traitement exige une surveillance des symptômes parfois associés au retrait du médicament (par exemple, étourdissements, rêves inhabituels, troubles sensoriels [entre autres, paresthésies et sensation de chocs électriques], agitation, anxiété, indifférence émotionnelle, difficulté de concentration, céphalées, migraine, tremblements, nausées, vomissements et sudation) 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 doit réduire la dose graduellement sur une période de plusieurs semaines plutôt que de mettre abruptement fin au traitement. Si le patient manifeste des symptômes qu'il juge intolérables après une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement, l'ajustement posologique doit tenir compte de sa réponse clinique (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'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 délétères sur le développement embryonnaire, fœtal et postnatal (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#)). Comme aucune étude en bonne et due forme n'a été réalisée chez la femme enceinte, on ne devrait prescrire ACT ESCITALOPRAM ODT pendant la grossesse que si les bienfaits éventuels du traitement pour la patiente l'emportent sur les risques pour le fœtus. Des cas signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance indiquent que quelques nouveau-nés exposés à un ISRS, comme ACT ESCITALOPRAM ODT et d'autres antidépresseurs vers la fin du troisième trimestre, ont eu des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, un soutien respiratoire et une alimentation par gavage. Ces complications peuvent survenir dès l'accouchement. Lorsqu'il administre ACT ESCITALOPRAM ODT à une patiente enceinte pendant le troisième trimestre, le médecin doit soupeser soigneusement les risques éventuels en regard des bienfaits éventuels du traitement (voir [1.1 Grossesse](#) et [7.1.2 Allaitement](#)).

#### Cancérogenèse et mutagenèse

Données chez l'animal : voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Génotoxicité](#) et [Cancérogénicité](#).

#### Cardiovasculaire

##### *Maladies cardiaques*

Ni l'escitalopram ni le citalopram (racémate) n'ont fait l'objet d'une évaluation systématique chez les patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de troubles cardiaques instables. Les patients souffrant de tels troubles étaient généralement exclus des études cliniques précédant la

commercialisation. Comme les autres ISRS, y compris le citalopram (racémate), 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 battements par minute, alors que, chez les patients de 60 ans ou plus, la diminution moyenne était d'environ 0,6 battement par minute (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Paramètres cardiovasculaires](#)). Par conséquent, la prudence s'impose lorsque ACT ESCITALOPRAM ODT est administré à des patients dont la fréquence cardiaque est déjà lente.

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

L'escitalopram a été associé à un allongement de l'intervalle QT qui est fonction de la dose (voir également 2 CONTRE-INDICATIONS; [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit, Troubles cardiaques](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament, Allongement de l'intervalle QT](#)).

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Lors d'une étude portant sur des volontaires sains, le citalopram (racémate) n'a pas altéré la fonction cognitive ni la performance psychomotrice. Cependant, les psychotropes peuvent altérer le jugement, la pensée ou les capacités motrices. Il faut donc déconseiller aux patients de conduire un véhicule ou de manier des machines dangereuses jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains de l'absence d'effets négatifs d'ACT ESCITALOPRAM ODT à cet égard.

### **Fonction endocrinienne/métabolisme**

#### ***Patients diabétiques***

Ni l'escitalopram ni le citalopram (racémate) n'ont fait l'objet d'une évaluation systématique chez les diabétiques. Lors des études sur le citalopram (racémate), le diabète était un critère d'exclusion. De rares épisodes d'hypoglycémie ont été signalés chez des patients qui prenaient le citalopram (racémate). Le traitement par un ISRS chez un patient diabétique peut modifier le contrôle glycémique (hypoglycémie et hyperglycémie). ACT ESCITALOPRAM ODT 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 noradrénaline (IRSN), dont ACT ESCITALOPRAM ODT, peuvent accroître le risque d'événement hémorragique en gênant l'agrégation plaquettaire. L'usage concomitant d'acide acétylsalicylique (AAS), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine et d'autres anticoagulants peut accentuer le risque. Des cas isolés et des études épidémiologiques (études cas-témoins et de cohorte) ont objectivé un lien entre l'utilisation de médicaments qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et la survenue d'hémorragies digestives. Divers événements hémorragiques, depuis les ecchymoses, hématomes, épistaxis et les pétéchies jusqu'aux hémorragies potentiellement mortelles, ont été associés au traitement avec les ISRS et les IRSN.

---

Les ISRS/IRSN, dont ACT ESCITALOPRAM ODT, peuvent augmenter le risque d'hémorragie post-

partum (voir [7.1.1 Grossesse, Complications d'une exposition aux ISRS vers la fin du troisième trimestre](#)).

On doit prévenir les patients du risque d'hémorragie associé à l'usage concomitant d'ACT ESCITALOPRAM ODT et d'AINS, d'AAS ou d'autres médicaments ayant des effets sur la coagulation (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). La prudence est conseillée chez les patients ayant des antécédents de troubles hémorragiques ou d'affections prédisposantes (p. ex. thrombocytopénie).

## **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

### ***Insuffisance hépatique***

Chez les sujets d'une étude sur l'oxalate d'escitalopram qui souffraient d'insuffisance hépatique légère à modérée, comparativement à des sujets dont la fonction hépatique était normale, la demi-vie de l'escitalopram a été à peu près deux fois plus longue et l'exposition au produit a été augmentée d'environ les deux tiers. Par conséquent, en présence d'une insuffisance hépatique, on recommande d'utiliser ACT ESCITALOPRAM ODT avec prudence et de réduire la dose (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique](#)). 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 ACT ESCITALOPRAM ODT en présence d'une insuffisance hépatique grave.

## **Musculo-squelettique**

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

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

## **Fonction neurologique**

### ***Crises convulsives***

L'escitalopram n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique chez les patients souffrant d'un trouble convulsif, ces patients ayant été exclus des études cliniques. Lors des essais cliniques sur l'oxalate d'escitalopram, le traitement par l'escitalopram a été très rarement associé à des convulsions (2 patients sur 3981). À la lumière des données de post-commercialisation, l'escitalopram se compare aux autres

antidépresseurs quant aux crises convulsives signalées. Comme les autres antidépresseurs, ACT ESCITALOPRAM ODT doit être employé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de trouble convulsif. Il convient de mettre fin au traitement par ACT ESCITALOPRAM ODT 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***

De rares cas de toxicité sérotoninergique, aussi appelée syndrome sérotoninergique, ont été signalés chez des patients traités par l'escitalopram, particulièrement lorsqu'e ce dernier est administré en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une hyperactivité du système nerveux autonome (p. ex., tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex., anxiété, agitation, accès hypomaniaque). Selon les critères de Hunter, un diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsque, en présence d'au moins un agent sérotoninergique, l'un des symptômes ou signes suivants est observé :

- clonus spontané;
- clonus inductible ou oculaire avec agitation ou diaphorèse;
- tremblements et hyperréflexie;
- hypertonie et température corporelle > 38 °C et clonus oculaire ou inductible.

De même, il est arrivé, quoique rarement, que le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) soit associé à l'escitalopram, surtout en cas d'utilisation concomitante d'un antipsychotique/ neuroleptique. Souvent, on observe un chevauchement des manifestations cliniques du SMN et de celles de la toxicité sérotoninergique, notamment une hyperthermie, une hypertonie, une altération de l'état mental et une instabilité du système nerveux autonome. Contrairement à la toxicité sérotoninergique, les patients atteints d'un SMN peuvent présenter une rigidité musculaire dite « en tuyau de plomb » et une hyporéflexie.

L'usage concomitant d'ACT ESCITALOPRAM ODT et d'un inhibiteur de la monoamine oxydase, dont le linézolide et le chlorure de méthylthionium (bleu de méthylène), est contre-indiqué (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). ACT ESCITALOPRAM ODT doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant un autre médicament sérotoninergique ou un antipsychotique/neuroleptique. Si l'utilisation concomitante d'ACT ESCITALOPRAM ODT et d'un autre médicament sérotoninergique et/ou d'un antipsychotique/neuroleptique est cliniquement justifiée, il est conseillé de surveiller le patient de près, surtout en début de traitement et à chaque augmentation de dose (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). La toxicité sérotoninergique et le SMN peuvent avoir des conséquences potentiellement mortelles. Si l'on suspecte une toxicité sérotoninergique ou un SMN, l'arrêt du traitement par ACT ESCITALOPRAM ODT doit être envisagé.

## **Ophtalmologie**

### ***Glaucome à angle fermé***

Comme les autres antidépresseurs, ACT ESCITALOPRAM ODT peuvent 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**

### ***Risque de changements comportementaux et émotionnels, voire d'automutilation***

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

Des analyses récentes de bases de données d'essais cliniques sur l'innocuité des ISRS et des autres antidépresseurs de nouvelle génération laissent supposer que l'utilisation de ces médicaments chez des patients de moins de 18 ans pourrait être associée à des changements comportementaux et émotionnels et peut-être même comporter un risque accru d'idées et de comportements suicidaires par rapport à un placebo.

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

- **Adultes et enfants : Données supplémentaires**

Lors d'essais cliniques et de programmes après la mise en marché d'ISRS et d'autres antidépresseurs de nouvelle génération – lesquels essais ou programmes englobaient à la fois des enfants et des adultes – on a signalé des effets indésirables sévères de type agitation couplés à des actes d'automutilation ou à des comportements agressifs à l'égard d'autrui. Ces effets indésirables de type agitation sont les suivants : acathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, agressivité, dépersonnalisation. Dans certains cas, ces effets indésirables sont apparus plusieurs semaines après le début du traitement.

Il est conseillé de suivre rigoureusement l'état clinique du patient, peu importe son âge, afin de déceler les idées suicidaires ou tout autre indice du risque de comportement suicidaire. Cette surveillance inclut les changements comportementaux et émotionnels de type agitation.

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

### ***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 sujet parvienne à une rémission assez solide. Comme l'état du patient peut mettre plusieurs semaines à s'améliorer, il convient d'exercer une surveillance étroite jusqu'à ce que cette amélioration survienne. L'expérience clinique montre que le risque de suicide peut augmenter aux premiers stades du rétablissement. Par conséquent, les patients très à risque doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant toute la durée du traitement et devraient possiblement être hospitalisés. Afin de réduire le risque de surdosage, il est essentiel de prescrire la plus faible quantité d'escitalopram compatible avec une bonne conduite du traitement.

Par ailleurs, d'autres troubles mentaux traités par l'escitalopram peuvent être associés à un risque accru d'événements de nature suicidaire. En outre, ces états peuvent côtoyer le trouble dépressif majeur. On devrait donc traiter ces troubles mentaux en prenant les précautions qui sont de rigueur lorsqu'on traite un trouble dépressif majeur. Les patients qui ont des antécédents d'événements de nature suicidaire, tout comme ceux qui entretiennent des idées suicidaires assez tenaces avant le début du traitement, sont davantage vulnérables aux idées suicidaires et aux tentatives de suicide et devraient dès lors être surveillés de près pendant le traitement. On doit donc 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, Psychiatrique, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation](#)).

### ***Activation d'accès maniaques ou hypomaniaques***

Lors d'études comparatives avec placebo sur l'escitalopram, on a signalé l'activation d'un accès maniaque ou hypomaniaque chez un des patients traités par l'oxalate d'escitalopram (n = 715), alors que cet effet n'a été signalé chez aucun des patients recevant un placebo (n = 592). L'activation d'accès maniaques ou hypomaniaques a aussi été rapportée chez un faible pourcentage de patients qui recevaient le citalopram (racémate) et d'autres antidépresseurs commercialisés. Comme c'est le cas pour d'autres antidépresseurs, l'utilisation d'ACT ESCITALOPRAM ODT commande la prudence chez les patients ayant des antécédents d'accès maniaques ou hypomaniaques.

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

### ***Électroconvulsivothérapie (ECT)***

L'innocuité et l'efficacité de l'usage concomitant de l'escitalopram ou du citalopram (racémate) et de la sismothérapie n'ayant pas été évaluées, la prudence est de mise.

### **Fonction rénale**

#### ***Hyponatrémie***

Comme c'est le cas pour d'autres antidépresseurs, de rares cas d'hyponatrémie et de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) ont été signalés chez des patients qui prenaient l'escitalopram ou le citalopram (racémate). Dans la majorité des cas, cet effet indésirable a été signalé chez des patients âgés ou encore, chez certains patients prenant des diurétiques ou devenus hypovolémiques pour une autre raison. Les femmes âgées, en particulier, semblent constituer un groupe à risque. 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 effets pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de l'escitalopram chez les patients présentant une insuffisance rénale. À la lumière des données dont on dispose sur le citalopram (racémate), aucun ajustement posologique ne s'impose en présence d'une insuffisance rénale légère à modérée. Comme on ne dispose d'aucune donnée quant aux effets pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de l'escitalopram ou du citalopram (racémate) chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), ACT ESCITALOPRAM ODT 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 chez l'homme**

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

- **Fonction sexuelle**

Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) peuvent occasionner des symptômes de troubles sexuels. On doit informer les patients que des cas de dysfonction sexuelle prolongée où les symptômes ont persisté malgré l'arrêt du traitement ont été signalés chez des patients traités par un ISRS. Voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Dysfonctions sexuelles chez les hommes et les femmes recevant un ISRS](#).

- **Risque tératogène**

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

## **7.1 Cas particuliers**

### **7.1.1 Grossesse**

ACT ESCITALOPRAM ODT ne doit pas être employé pendant la grossesse, à moins que 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 :**

Si la mère continue de prendre ACT ESCITALOPRAM ODT aux derniers stades de sa grossesse, en particulier pendant le troisième trimestre, on devra surveiller de près le nouveau-né. En effet, un syndrome de retrait peut survenir chez ce dernier si le traitement par ACT ESCITALOPRAM ODT se poursuit en fin de grossesse, voire jusqu'à l'accouchement. Des cas signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance indiquent que quelques nouveau-nés exposés à un ISRS, comme ACT

ESCITALOPRAM ODT et d'autres antidépresseurs vers la fin du troisième trimestre, ont eu des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, un soutien respiratoire et une alimentation par gavage. Ces complications peuvent survenir dès l'accouchement. Les cas cliniques signalés faisaient état des symptômes suivants : détresse respiratoire, cyanose, apnée, crises convulsives, instabilité de la température corporelle, difficulté à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyper-réflexie, tremblements, énervement, irritabilité, léthargie, pleurs constants, somnolence et difficulté à dormir. Ces symptômes pourraient être le fait d'un syndrome de retrait du médicament ou d'une activité sérotoninergique excessive. Dans la majorité des cas, ces complications apparaissent immédiatement après l'accouchement ou peu après (< 24 heures). Il importe de souligner que, dans certains cas, le tableau clinique est compatible avec un syndrome sérotoninergique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique, Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques](#)).

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

Lorsqu'il administre ACT ESCITALOPRAM ODT à une patiente enceinte pendant le troisième trimestre, le médecin doit soupeser soigneusement les risques éventuels en regard des bienfaits éventuels du traitement.

#### **Risque d'HTAPPN et exposition aux ISRS :**

Des études épidémiologiques sur l'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN) ont révélé que l'emploi des ISRS (dont l'escitalopram) pendant la grossesse, surtout vers la fin de cette dernière, était associé à un risque accru d'HTAPPN. L'HTAPPN, dont la fréquence se situe à 1-2 naissance(s) vivante(s) sur 1 000 dans la population générale, est associée à une morbidité néonatale appréciable. Une étude cas-témoin rétrospective menée chez 377 femmes dont le nouveau-né souffrait d'HTAPPN et 836 femmes dont le nouveau-né était en santé a permis d'établir que le risque d'apparition de l'HTAPPN était environ 6 fois plus grand chez les nouveau-nés exposés aux ISRS après la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse que chez ceux qui n'avaient pas été exposés à un antidépresseur pendant la grossesse (risque relatif approché [OR, pour *odds ratio*] : 6,1; IC à 95 % : 2,2-16,8). Par ailleurs, une étude réalisée à partir des données du Swedish Medical Birth Register sur 831 324 bébés nés entre 1997 et 2005 a révélé un risque d'HTAPPN environ 2 fois plus élevé chez les femmes qui disaient avoir pris des ISRS pendant le premier trimestre de leur grossesse (risque relatif : 2,4; IC à 95 % : 1,2-4,3) et environ 4 fois plus élevé chez les femmes qui disaient avoir pris des ISRS non seulement pendant le premier trimestre, mais aussi vers la fin de leur grossesse (risque relatif : 3,6; IC à 95 % : 1,2-8,3).

#### **7.1.2 Allaitement**

On n'a pas étudié l'escitalopram chez la femme qui allaite, mais on sait que le citalopram (racémate) passe dans le lait humain et on s'attend donc à ce que l'escitalopram en fasse autant. Par conséquent, ACT ESCITALOPRAM ODT ne doit pas être prescrit à des mères qui allaitent, à moins que les bienfaits potentiels pour la patiente l'emportent nettement sur les risques pour le nourrisson, auquel cas ce dernier devra être surveillé de près.

#### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 18 ans) :** ACT ESCITALOPRAM ODT n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'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. Ainsi, chez les sujets âgés, on doit opter pour une dose d'entretien et une dose maximale plus faibles (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#); 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'études à double insu et comparatives avec placebo. Pendant les essais cliniques, tous les groupes de traitement 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). De ces patients, environ 66 % étaient des femmes et 34 %, des hommes.

#### **Effets indésirables observés au cours des essais comparatifs**

##### **Effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement**

Lors des études de phase III comparatives avec placebo de courte durée (8 semaines) menées chez des patients souffrant du TDM, l'incidence des abandons du traitement était de 17,3 % (124 sur 715) dans le groupe de l'oxalate d'escitalopram, 15,7 % (64 sur 408) dans le groupe citalopram et 16,4 % dans le groupe placebo (97 sur 592). Les abandons motivés par un effet indésirable étaient plus fréquents dans les groupes recevant le traitement actif (5,9 % dans le groupe de l'oxalate d'escitalopram vs 5,4 % dans le groupe 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 l'incidence était au moins le double de celle du groupe placebo, étaient les suivants : nausées (1,5 % vs 0,2 %) et absence d'éjaculation (1,8 % vs 0,0 % chez les patients de sexe masculin).

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

Les effets indésirables survenus chez les patients recevant l'escitalopram pendant les études cliniques comparatives avec placebo de courte durée et dont l'incidence était d'au moins 10 % étaient les céphalées et les nausées. L'incidence 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

Le Tableau 2 précise l'incidence des effets indésirables qui sont survenus pendant le traitement chez 715 patients déprimés recevant l'oxalate d'escitalopram à des doses variant entre 10 et 20 mg/jour lors des études comparatives avec 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 l'incidence 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 le dictionnaire MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), version 9.1.

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

Appareil ou système / Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Oxalate d'escitalopram (n = 715)	Placebo (n= 592)
Troubles cardiaques Palpitations	1,4	1,2
Troubles otiques et labyrinthiques Vertige	1,4	0,8
Troubles digestifs Nausées	15,2	8,1
Diarrhée	8,4	5,2
Sécheresse buccale	6,6	4,6
Constipation	3,5	1,2
Dyspepsie	3,1	2,9
Douleurs abdominales hautes	1,5	0,8

Appareil ou système / Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Oxalate d'escitalopram (n = 715)	Placebo (n= 592)
Gêne gastrique	1,1	0,3
Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration		
Fatigue	4,9	2,7
Pyrexie	1,1	0
Infections et infestations		
Nasopharyngite	4,6	3,4
Grippe (influenza)	4,3	4,1
Sinusite	2,1	1,9
Gastro-entérite	1,8	0,7
Herpes simplex	1,3	0,3
Investigations		
Gain pondéral	1,8	1,5
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	2,4	0,7
Augmentation de l'appétit	1,7	1,4
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
Arthralgies	1,4	0,5
Douleurs dans un membre	1,4	0,8
Système nerveux		
Étourdissements	6,3	3,6
Somnolence	4,1	1,2
Sédation	2,4	0,7
Migraines	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
Troubles psychiatriques		
Insomnie	8,2	3,6
Anxiété	2,2	2,0
Diminution de la libido	2,1	0,3
Anorgasmie	1,8	0,2
Rêves inhabituels	1,3	0,8
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Douleurs pharyngo-laryngées	2,1	1,0
Bâillements	1,5	0,2
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Hyperhidrose	3,4	1,4
Sueurs nocturnes	1,7	0,3

Appareil ou système / Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Oxalate d'escitalopram (n = 715)	Placebo (n= 592)
Éruption cutanée	1,0	0,8
Troubles vasculaires		
Bouffée vasomotrice <sup>2</sup>	2,2	0,0
Bouffée vasomotrice <sup>1</sup>	1,0	0,7
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires	3,6	0,0
Retard de l'éjaculation <sup>2</sup>	2,7	0,0
Absence d'éjaculation <sup>2</sup>	2,7	0,0
Dysfonction érectile <sup>2</sup>	1,3	0,0
Trouble de l'éjaculation <sup>2</sup>		
* Les effets indésirables inclus sont ceux qui sont survenus chez au moins 1 % des sujets traités par l'escitalopram et dont l'incidence était plus élevée que celle du groupe placebo.		
<sup>1</sup> Dénominateur utilisé : femmes seulement (n = 490 pour l'escitalopram; n = 404 pour le placebo).		
<sup>2</sup> Dénominateur utilisé : hommes seulement (n = 225 pour l'escitalopram; n = 188 pour le placebo).		

Les effets indésirables suivants étaient plus fréquents dans le groupe placebo que dans le groupe oxalate d'escitalopram : vomissements, douleurs abdominales, flatulence, infections des voies respiratoires supérieures, bronchite, dorsalgies, cervicalgies, céphalées.

Les effets indésirables associés à l'oxalate d'escitalopram sont habituellement bénins et transitoires. Leur fréquence atteint un maximum pendant la première et/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 – Incidence des effets indésirables courants<sup>1</sup> chez les patients atteints du trouble dépressif majeur, Étude MD-01**

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

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

### Dysfonctions sexuelles chez les hommes et les femmes recevant un ISRS

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 avec un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) pourrait entraîner des effets indésirables d'ordre sexuel. De plus, des rapports font état de cas de dysfonction sexuelle prolongée où les symptômes ont persisté malgré l'arrêt du traitement par les ISRS. La question est toutefois difficile à étudier parce que les patients ne rapportent pas spontanément les symptômes de cette nature; on croit donc que les dysfonctions sexuelles associées aux ISRS sont sous-estimées.

Le Tableau 4 montre l'incidence des dysfonctions sexuelles qui ont été signalées chez des patients souffrant d'un TDM lors des études comparatives avec placebo de courte durée.

**Tableau 4 – Incidence des dysfonctions sexuelles lors des études cliniques comparatives avec 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

### Fluctuations pondérales

On n'a pas observé de différences quant aux fluctuations cliniquement importantes du poids corporel entre les patients ayant reçu l'oxalate d'escitalopram et les patients ayant reçu un placebo lors des études comparatives à court terme. Lors d'une étude clinique à répartition aléatoire de 24 semaines menée chez des patients souffrant d'anxiété sociale, un gain pondéral de 7 % ou plus a été enregistré 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 l'oxalate d'escitalopram. Comme les autres ISRS, y compris le citalopram (racémate), l'oxalate d'escitalopram entraîne une diminution statistiquement significative, mais sans importance clinique, de la fréquence cardiaque. Chez les patients souffrant du TDM de moins de 60 ans, la diminution moyenne sous l'effet de l'oxalate d'escitalopram était d'environ 2,3 battements par minute, alors que, chez les patients de 60 ans ou plus, la diminution moyenne était d'environ 0,6 battement par minute.

### **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'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'arrêt du traitement ont également été signalés avec d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine.

### **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 trouble dépressif majeur (TDM) – plus précisément une étude d'observation sur la rechute comparative avec placebo d'une durée de 36 semaines chez des patients qui avaient répondu à un traitement préalable à court terme de 8 semaines – était semblable 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 courants 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 moindre de catégories standard. Les effets indésirables signalés ont été classés selon le dictionnaire MedDRA, version 9.1.

La liste des événements ci-dessous comprend les effets indésirables émergents du traitement, signalés dans le cadre du programme de développement clinique de l'oxalate d'escitalopram administré à des patients déprimés (n = 896), qui comprenait notamment un essai clinique de longue durée. Sont exclus de cette liste tous les effets indésirables déjà énumérés dans le Tableau 2.

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 1 patient sur 100; *non fréquents* : effets indésirables qui sont survenus chez moins de 1 patient sur 100, mais chez au moins 1 patient sur 1 000; *rares* : effets indésirables qui sont survenus chez moins de 1 patient sur 1 000, mais chez au moins 1 patient sur 10 000.

#### **Troubles sanguins et lymphatiques**

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

#### **Troubles cardiaques**

*Rares* : fibrillation auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire 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, maladie de Ménière, mal des transports, perforation de la membrane 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, vision trouble. *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 digestifs**

*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, hématochézie, iléite, douleurs buccales, prurit anal, gastrite par reflux, stomatite, hyperkératose linguale, 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 pseudo-grippal, 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. *Rare* : 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 périopératoires, accident de la route, laceration 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.

#### **Investigations**

*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 fréquent* : 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, contraction musculaire, 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 fréquent* : 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, perturbation du goût, céphalée de tension. *Rares* : dysesthésie, dysphasie, parésie faciale, spasme facial, malaise à la tête, hypoguesie, myoclonies, paralysie, hyperactivité psychomotrice, trouble sensoriel, parler durant le sommeil, syncope vasovagale.

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

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

### **Interventions chirurgicales et médicales**

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

### **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 courants 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

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

**Tableau 5 – Effets indésirables déclarés spontanément**

Appareil ou système	Effet indésirable
Troubles sanguins et lymphatiques	Leucocytose, leucopénie, thrombocytopénie
Troubles cardiaques	Arrêt cardiaque, allongement de l'intervalle QT sur l'ECG, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, arythmie ventriculaire, torsades de pointes, tachycardie ventriculaire
Troubles endocriniens	Élévation du taux d'alanine aminotransférase, élévation du taux d'aspartate aminotransférase, hyperprolactinémie, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)
Troubles oculaires	Amblyopie, diplopie, perturbation de la vision
Troubles digestifs	Hémorragie digestive, gingivorragie, pancréatite
Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration	Mort (sans autre précision [SAP]), sensation inhabituelle, démarche anormale, irritabilité, pyrexie
Affections hépatobiliaires	Hépatite
Investigations	Élévation du taux de phosphatases alcalines, augmentation des concentrations de médicament, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiographie, augmentation de l'INR, anomalies des résultats de l'exploration fonctionnelle du foie, variation des taux de neurotransmetteurs, baisse du nombre de plaquettes

Appareil ou système	Effet indésirable
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rétention liquidienne, hypoglycémie
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	Crampes musculaires, rhabdomyolyse, trismus
Troubles du système nerveux	Akathisie, accident vasculaire cérébral, convulsions cloniques, coma, dysarthrie, dyskinésie, dysphasie, trouble extrapyramidal, paralysie faciale, crise tonico-clonique généralisée, perte de conscience, syndrome malin des neuroleptiques, trouble moteur, petit mal, syndrome sérotoninergique, trouble de la parole, dyskinésies tardives, syncope vasovagale
Troubles psychiatriques	Delirium, hallucinations visuelles, réaction de panique, instabilité psychomotrice, agitation, comportement suicidaire
Troubles rénaux et urinaires	Insuffisance rénale aiguë, rétention urinaire
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires	Femmes : Ménométrorragie, hémorragie post-partum* Hommes : Galactorrhée, priapisme
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Hyperventilation, embolie pulmonaire, rhinorrhée
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Angioœdème, ecchymose, nécrolyse épidermique, syndrome de Stevens-Johnson

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

### Troubles cardiaques

#### Allongement de l'intervalle QT

L'escitalopram a été associé à un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. On a fait état de cas d'allongement 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 un allongement de l'intervalle QT ou d'autres troubles cardiaques. Lors d'une étude électrocardiographique menée à double insu avec placebo chez des sujets sains, la variation de l'intervalle QTc (correction selon la formule de Fridericia) par rapport à la valeur de départ s'est établie à 4,3 ms (intervalle de confiance [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 par comparaison 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 l'oxalate d'escitalopram à 10 mg et à 30 mg chez ces sujets sains (voir [2 CONTRE-INDICATIONS; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QT](#); et [9.4 Interactions médicament-médicament, Allongement de l'intervalle QT](#)).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

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

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'escitalopram est l'énantiomère actif du citalopram (racémate). 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 (racémate), 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 (racémate). 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, Psychiatrique, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation](#).

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés dans les tableaux ci-dessous sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction.

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

L'administration concomitante d'ACT ESCITALOPRAM ODT 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; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique, Syndrome 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, myoclonies, instabilité du système nerveux autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, et altérations de l'état mental comme une agitation extrême progressant vers le delirium et le coma. Ces réactions ont aussi été signalées chez des patients qui avaient récemment mis fin à leur traitement avec un ISRS et venaient d'amorcer un traitement avec un IMAO. Dans certains cas, les symptômes étaient évocateurs d'un syndrome sérotoninergique ou du syndrome malin des neuroleptiques. Il est donc recommandé de ne pas prescrire ACT ESCITALOPRAM ODT en association avec un IMAO (y compris le linézolide, un antibiotique inhibant la monoamine-oxydase de manière non sélective et réversible, ainsi que le bleu de méthylène, un IMAO) ou d'attendre 14 jours après l'arrêt d'un traitement avec un IMAO avant d'amorcer un traitement avec ACT ESCITALOPRAM ODT. De même, un délai d'au moins 14 jours après l'arrêt d'un traitement avec ACT

ESCITALOPRAM ODT doit s'écouler avant le début d'un traitement avec un IMAO (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **Isoenzymes du cytochrome P450**

Citalopram : D'après les résultats de nombreuses études *in vitro* et *in vivo*, le citalopram (racémate) 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 P450. Il est donc probable que l'escitalopram exerce un effet inhibiteur minime sur le métabolisme *in vivo* des médicaments médié par les isoenzymes du cytochrome P450. En outre, des études sur les interactions pharmacocinétiques entre le citalopram (racémate) et les médicaments suivants n'ont mis en évidence aucune interaction cliniquement importante : carbamazépine (substrat de CYP3A4), triazolam (substrat de CYP3A4), théophylline (substrat de CYP1A2), warfarine (substrat de CYP2C9), lévomépromazine (inhibiteur de CYP2D6).

Escitalopram : Au moyen de modèles *in vitro* de microsomes hépatiques humains, on a démontré que la biotransformation de l'escitalopram en ses métabolites déméthylés dépend de trois voies parallèles (isoenzymes CYP2C19 et CYP3A4 et, dans une moindre mesure, CYP2D6) (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Métaboliseurs lents CYP2C19](#)).

Des études ont également révélé que l'escitalopram entraîne une inhibition très faible, voire négligeable, des isoenzymes 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 CYP2D6 et dont la marge thérapeutique est étroite.

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

- d'un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex. fluconazole, kétoconazole, itraconazole ou érythromycine); ou
- d'un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19 (p. ex. 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 administrée en concomitance avec un schéma à doses multiples de cimétidine, inhibiteur non spécifique des isoenzymes du cytochrome P450, 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, et le risque d'interactions associé à l'escitalopram devrait ressembler d'assez près à celui du citalopram. Il est donc possible de tirer des conclusions à partir des études antérieures sur le citalopram.

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

Les interactions entre l'escitalopram ou le citalopram (racémate) 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 ACT ESCITALOPRAM ODT 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, Fonction neurologique, Syndrome sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques \[SMN\]](#)). L'usage concomitant d'ACT ESCITALOPRAM ODT et d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase (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 5HT<sub>1</sub>)**

Des cas de syndrome sérotoninergique potentiellement mortel ont été signalés chez des patients recevant à la fois un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et un triptan. Si l'usage concomitant d'ACT ESCITALOPRAM ODT 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, Fonction neurologique, Syndrome sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques \[SMN\]](#)).

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

La libération plaquettaire de sérotonine joue un rôle important dans l'hémostase. Les études épidémiologiques (études cas-témoins et de cohorte) qui ont mis en évidence un lien entre la prise de psychotropes nuisant au recaptage de la sérotonine et la survenue d'hémorragies digestives hautes ont aussi montré que l'emploi concomitant d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres anticoagulants pouvait accroître le risque hémorragique. On a observé une modification des effets anticoagulants, y compris une augmentation des saignements, lorsqu'un ISRS était administré en même temps que la warfarine. Aussi doit-on surveiller de près les patients sous warfarine qui amorcent ou cessent un traitement avec ACT ESCITALOPRAM ODT (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Saignements anormaux](#)).

### **Citalopram (CELEXA)**

Comme l'escitalopram est l'énantiomère actif du citalopram (racémate) (CELEXA), 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 (racémate) 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.

## Allongement de l'intervalle QT

On n'a pas effectué d'études pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques sur l'escitalopram lorsqu'il est administré avec d'autres médicaments qui allongent 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 de l'escitalopram et de médicaments qui allongent clairement 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 antimicrobiens (p. ex. la moxifloxacine). De même, il est déconseillé d'administrer ACT ESCITALOPRAM ODT en même temps que des agents pouvant perturber le bilan électrolytique. Les médicaments qui abaissent les taux d'électrolytes incluent, entre autres, les suivants : diurétiques de l'anse de Henle, diurétiques thiazidiques et diurétiques connexes; laxatifs et lavements; amphotéricine B; corticostéroïdes à doses élevées. Ces listes de médicaments susceptibles d'interagir les uns avec les autres ne sont pas exhaustives (voir également [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit, 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 de la 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), un inhibiteur modérément puissant des isoenzymes CYP2D6, 3A4 et 1A2, et de l'oxalate d'escitalopram (dose unique de 20 mg le jour 4) a entraîné une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) et de la $C_{max}$ de l'escitalopram d'environ 70 % et 20 %, respectivement.	La prudence s'impose lorsque la cimétidine est administrée en concomitance. Une diminution de la dose d'escitalopram pourrait être nécessaire selon le jugement du clinicien. La dose maximale d'escitalopram est fixée à 10 mg/jour.

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

**Tableau 7 – Interactions médicamenteuses établies ou théoriques avec le citalopram (racémate)**

Médicament (marque/ dénomination commune)	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
carbamazépine	EC	La carbamazépine, dont la dose a été portée graduellement à 400 mg/jour, a été administrée seule pendant 21 jours, puis en concomitance avec le citalopram (racémate) (40 mg/jour) pendant 14 autres jours. Le citalopram n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de carbamazépine, substrat de l'isoenzyme CYP3A4, ni de son métabolite, l'époxyde de carbamazépine.	Comme la carbamazépine est un inducteur des enzymes microsomiales, le risque d'augmentation de la clairance de l'escitalopram sous l'effet de l'administration de la carbamazépine doit être envisagé si les deux médicaments sont administrés en concomitance.
digoxine	EC	L'administration du citalopram (racémate) (40 mg/jour pendant 21 jours) n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de la digoxine (dose unique de 1 mg). Les taux sériques de citalopram étaient légèrement plus faibles en présence de digoxine, mais cette baisse n'a eu aucune portée clinique.	
kétoconazole	EC	L'administration concomitante du citalopram (racémate) (dose unique de 40 mg) et du kétoconazole (dose unique de 200 mg), un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4, a diminué la C <sub>max</sub> du kétoconazole de 21 % et n'a pas modifié le profil pharmacocinétique du citalopram.	
lévomépromazine	EC	L'administration concomitante du citalopram (racémate) (40 mg/jour pendant 10 jours) et de la lévomépromazine (dose unique de 50 mg), un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2D6, n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de l'un ou l'autre médicament.	

Médicament (marque/ dénomination commune)	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
lithium	EC	L'administration concomitante du citalopram (racémate) (40 mg/jour pendant 10 jours) et du lithium (30 mmol/jour pendant 5 jours) n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.	Comme le lithium peut augmenter la neurotransmission sérotoninergique, l'administration concomitante du lithium et de l'escitalopram commande la prudence.
pimozide	EC	Lors d'une étude croisée à double insu portant sur de jeunes adultes en bonne santé, une dose unique de 2 mg de pimozide administrée en concomitance avec une dose de 40 mg de citalopram (racémate) administrée une fois par jour pendant 11 jours a été associée à une augmentation moyenne d'environ 12 ms des valeurs de l'intervalle QTc au $t_{max}$ , par comparaison à l'administration concomitante du pimozide et d'un placebo.	On ignore le mécanisme qui sous-tend cette interaction pharmacodynamique apparente. L'usage concomitant du citalopram ou de l'escitalopram et du pimozide est contre-indiqué.
théophylline	EC	L'administration concomitante du citalopram (racémate) (40 mg/jour pendant 21 jours) et de la théophylline (dose unique de 300 mg), un substrat de l'isoenzyme CYP1A2, n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de la théophylline.	
triazolam	EC	L'administration concomitante du citalopram (racémate) (40 mg/jour pendant 28 jours, après ajustement posologique) et du triazolam (dose unique de 0,25 mg), un substrat de l'isoenzyme CYP3A4, n'a pas modifié significativement le profil pharmacocinétique de l'un ou l'autre médicament.	

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

Légende : EC = essai clinique

### 9.5 Interactions médicament-aliment

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

Aucune interaction avec les analyses de laboratoire n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

L'escitalopram (S-citalopram) est l'énantiomère actif du citalopram, le racémate. Des études *in vitro* et *in vivo* semblent indiquer que l'escitalopram est un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) très puissant, qui agit en inhibant par compétition spécifique le transporteur membranaire de la sérotonine (5-hydroxytryptophane ou 5-HT). L'escitalopram montre une grande affinité pour le site de liaison primaire; en outre, il se lie 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>, D1 et D<sub>2</sub> (récepteurs dopaminergiques),  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  et  $\beta$  (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 montre 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 devrait être quasi complète lorsque ce dernier est administré par voie orale et 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 (Vd, $\beta$ /F) varie entre environ 12 et 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-déméthylcitalopram (S-DCT) et en S-didéméthylcitalopram (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 < 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* ayant utilisé des enzymes microsomaux du foie humain ont révélé que la biotransformation de l'escitalopram en ses métabolites déméthylés dépend principalement des isoenzymes CYP2C19, CYP3A4 et, dans une moindre mesure, 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 se fait en majeure partie dans le foie, et sa demi-vie terminale moyenne est d'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 signalés après la commercialisation du produit, Troubles cardiaques.](#)

### Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : ACT ESCITALOPRAM ODT n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation](#)).
- **Personnes âgées** : Le profil pharmacocinétique de l'escitalopram administré en une dose unique ou en doses multiples à des sujets âgés de 65 ans et 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 l'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 ajustées en fonction du poids de l'ASC, de la  $C_{max}$  et de la demi-vie. Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction du sexe.
- **Insuffisance hépatique** : Chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B 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 vs 36 heures) et l'exposition au produit a été augmentée d'environ les deux tiers. Ainsi, en présence d'une insuffisance hépatique, il est préférable de prescrire une dose d'escitalopram se situant dans les limites inférieures 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 ACT ESCITALOPRAM ODT en présence d'une insuffisance hépatique sévère (voir

[7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction 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 (racémate) 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 (racémate) administré de façon chronique à des patients présentant une insuffisance rénale sévère (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

Les comprimés orodispersibles ACT ESCITALOPRAM ODT (escitalopram) doivent être conservés dans un endroit sec et dans leur emballage d'origine afin de demeurer à l'abri de la lumière. Conserver entre 15 et 30 °C.

## 12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

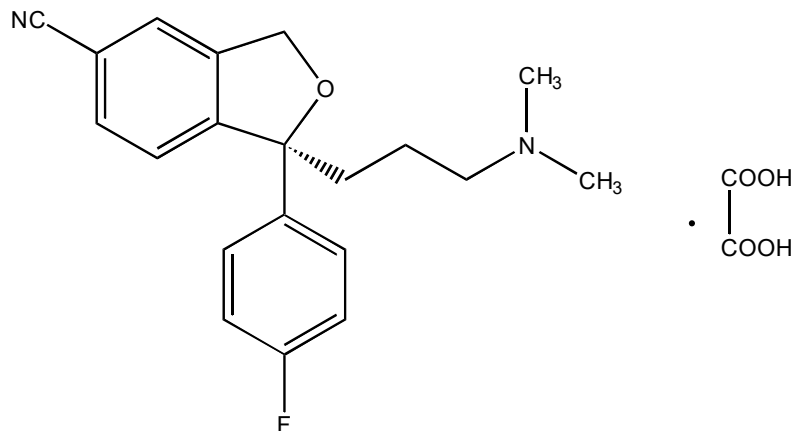
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune :	Oxalate d'escitalopram
Dénomination systématique :	oxalate de - (+)-1(S)[3-(diméthylamino)propyl]-1-(4-fluorophényl)-1,3-dihydroisobenzofurane-5-carbonitrile
Formule et masse moléculaires :	$C_{20}H_{21}FN_2O \cdot C_2O_4H_2$ 414.43 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :	Poudre fine blanche ou tirant légèrement sur le jaune
Point de fusion :	149 °C à 155 °C
Solubilité :	Eau (peu soluble) Éthanol (peu soluble) Acétate d'éthyle (légèrement soluble) Méthanol (entièrement soluble) Sulfoxyde de diméthyle (entièrement soluble) Alcool isopropylique (légèrement soluble) Heptane (insoluble)
Coefficient de partage :	Log P (octanol/tampon phosphate de pH 7,4) – 1,34

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques, par indication

#### 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 (racémate). 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 de 1 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 une 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 l'oxalate d'escitalopram à 10 mg/jour que dans le groupe placebo (-16,3 vs -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 (racémate) (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 l'oxalate d'escitalopram à 10 et 20 mg/jour que dans le groupe placebo (-12,8 et -13,9 vs -9,4, respectivement).

#### Études 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 (racémate) (n = 159) ou un placebo (n = 154) pendant 8 semaines. Au cours des 4 premières semaines de traitement actif, les doses étaient fixes : 10 mg d'oxalate d'escitalopram ou 20 mg de citalopram (racémate). Une augmentation de la dose – qui portait la dose d'oxalate 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 l'oxalate d'escitalopram à 10-20 mg que dans le groupe placebo (-15,0 vs -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 démontré l'efficacité de l'oxalate d'escitalopram pour ce qui est de maintenir la réponse au traitement antidépresseur chez des patients souffrant du TDM qui avaient répondu à un traitement 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.

### 14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude comparative de biodisponibilité croisée avec inversion de traitement, à double insu, à répartition aléatoire et à dose unique (1 x 20 mg) portant sur ACT ESCITALOPRAM ODT en comprimés orodispersibles à 20 mg (Teva Canada Ltée) et Cipralex MELTZ® en comprimés orodispersibles à 20 mg (Lundbeck Canada Inc.) a été menée auprès d'adultes en bonne santé et à jeun. Les produits à l'étude ont été administrés sans eau. Le tableau ci-après présente une comparaison des données de biodisponibilité obtenues chez les 30 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique.

**TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE**

Escitalopram (1 x 20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Produit à l'essai <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	783,14 796,32 (23,20) <sup>‡</sup>	790,31 804,78 (19,40)	99,1	95,5 – 102,8
C <sub>max</sub> (ng/mL)	23,46 24,06 (23,35)	23,03 23,36 (17,65)	101,8	98,0 – 105,8

Escitalopram (1 x 20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Produit à l'essai <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
$t_{\max}^3$ (h)	4,50 (2,00 – 8,00)	4,50 (2,50 – 8,00)		

<sup>1</sup> Comprimés orodispersibles ACT Escitalopram ODT (escitalopram) à 20 mg (Teva Canada Limitée).

<sup>2</sup> Comprimés orodispersibles CipraleX MELTZ® (escitalopram) à 20 mg (Lundbeck Canada Inc.).

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

‡ N = 29

Compte tenu de la longue demi-vie de l'escitalopram, l'ASC<sub>i</sub> et la  $t_{1/2}$  n'ont pas pu être estimées de manière précise à partir des données obtenues dans cette étude.

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les études sur la toxicologie de l'escitalopram ont été réalisées chez une seule espèce, le rat. Cette espèce était considérée comme la plus appropriée du fait que son ratio R/S quant au citalopram et ses métabolites, le DCT et le DDCT, 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 de l'énantiomère lorsqu'on a évalué l'action pharmacologique de l'ISRS.

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

### Toxicologie générale

#### Toxicité aiguë

Lorsqu'il a été administré par gavage, l'escitalopram à 500 mg/kg a causé la mort, la prostration et des tremblements, alors qu'il n'a eu aucun effet 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 1 000 mg/kg ont toutes deux été associées à la mort de quelques animaux et à des signes cliniques similaires.

Lorsque l'escitalopram était injecté en bolus par voie intraveineuse, la dose de 22 mg/kg a donné lieu à des difficultés respiratoires dans un délai de 30 minutes, alors que 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 de relativité, 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 qui recevaient l'escitalopram (2 animaux sur 20 vs 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 qui ont reçu l'escitalopram fortement dosé, mais l'apparition des lésions a semblé plus rapide chez les mâles que chez les femelles.

La cardiotoxicité semblait corrélée avec les pics plasmatiques plutôt qu'avec l'exposition systémique (ASC). Les pics plasmatiques aux doses sans effet observé étaient environ 8 fois plus élevés que les concentrations obtenues en clinique, alors 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 possiblement une ischémie. Cela dit, le mécanisme exact de la cardiotoxicité chez le rat n'est pas clair. Selon l'expérience clinique avec le citalopram (racémate) et les essais cliniques sur l'escitalopram, ces résultats ne semblent pas avoir de corrélat clinique.

### **Effets cardiovasculaires**

Des expériences de type « patch-clamp » ont révélé que l'escitalopram et le citalopram (racémate) 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 (racémate), 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 un allongement 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 conforme aux limites physiologiques. L'intervalle QT n'a pas été affecté. On n'a pas observé d'action particulière sur l'ECG à part quelques changements de la morphologie des ondes T précordiales, phénomène déjà observé avec de nombreux autres médicaments agissant sur le SNC.

### **Dégénérescence/atrophie rétiniennes chez le rat recevant le citalopram (racémate)**

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

### Convulsions et mort chez des chiens recevant le citalopram (racémate)

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

Les études ont démontré que : (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 1 950 ng/mL. En présence de diazépam, également perfusé par voie i.v., on pouvait augmenter la dose de citalopram perfusé jusqu'à concurrence de 70 mg/kg (6 800 ng/mL). (2) La perfusion par voie i.v. de didéméthylcitalopram (métabolite) dosé à 5-22 mg/kg a causé un allongement de l'intervalle QT. À la dose de 5 mg/kg correspondaient des concentrations sanguines de 300 ng/mL du métabolite. L'allongement de l'intervalle QT était proportionnel à la dose. (3) Lorsqu'on a perfusé simultanément 20 mg/kg de citalopram et 5 mg/kg de didéméthylcitalopram (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 didéméthylcitalopram de 1 950 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	1950 ng/mL	83 ng/mL
<b>plus</b> didéméthylcitalopram à 5 mg/kg	300 ng/mL	5,2 ng/mL

En résumé, le profil d'innocuité de l'escitalopram est semblable à celui du citalopram (racémate), 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 (racémate) en particulier.

Chez le rat, si l'on exclut la phospholipidose observée avec de nombreux médicaments amphophiles et cationiques, 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 de 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 et de relativité à la suite d'une administration par voie orale ont été réalisées sur l'escitalopram et le citalopram (racémate) chez le rat. 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 recevaient le citalopram (racémate).

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 amphophiles et cationiques. On a aussi observé des signes cliniques, dont un gain pondéral moindre, la sédation et les tremblements. La dose sans effet observé était d'environ 5 à 10 mg/kg/jour pour les deux composés.

### **Toxicocinétique**

Selon des études de 4 et de 13 semaines réalisées chez le rat, les paramètres pharmacocinétiques et toxicocinétiques de l'escitalopram observés lors de ces études semblent comparables après administration de l'escitalopram ou du citalopram (racémate). Les taux plasmatiques ont aussi été déterminés à partir de plusieurs études de toxicité. Le tableau ci-dessous résume les paramètres toxicocinétiques chez le rat à partir d'une étude de 13 semaines et les compare aux paramètres pharmacocinétiques 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> (h•nmol/L)	Ratio des valeurs de l'ASC chez l'animal et l'humain			
					10 mg/j		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	19609	33x	18x	16x	8,7x
<b>doses multiples chez l'humain<sup>2</sup> (jour 24)</b>	10 mg/jour	Les deux	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	17843	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	10232	31x	21x	17x	12x
	120 <sup>1</sup>		1585	28668	66x	59x	36x	32x
<b>doses multiples chez l'humain<sup>2</sup> (jour 24)</b>	10 mg/jour	Les deux	24	489	-	-	-	-
	20 mg/jour <sup>3</sup>		44	883				
<b>S-DDCT</b>								
<b>13 sem. chez le rat (jour 90)</b>	10	M	48	367	16x	6,1x	13x	5,0x
	40		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	Les deux	3,0	60	-	-	-	-
	20 mg/jour <sup>3</sup>		3,7	74				

<sup>1</sup> La dose de 120 mg/kg/jour a été réduite à 100 mg/kg/jour chez les mâles le jour 13 et de nouveau chez les rats des deux sexes à 80 mg/kg/jour au cours de la semaine 6.

<sup>2</sup> n = 17 (10 mg) ou n = 16 (30 mg)

<sup>3</sup> La dose de 20 mg/jour est évaluée d'après la moyenne des résultats obtenus à 10 et à 30 mg/jour. Les nombres en *italique* correspondent à la dose sans effet observé (40 mg/kg/jour) quant aux effets cardiaques.

Ind. : indéterminé

On a utilisé des marges d'innocuité 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 chez le rat est le plus semblable à celui 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 est le degré moindre du métabolisme de premier passage chez l'humain que chez les animaux, d'où des taux circulants de S-DCT et de S-DDCT proportionnellement plus faibles chez l'humain.

### **Cancérogénicité**

Une série exhaustive de tests sur la cancérogénicité du citalopram (racémate) a été réalisée chez la souris et le rat. Le citalopram (racémate) n'a montré aucun signe de potentiel cancérogène 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 incidence accrue de carcinomes au niveau de l'intestin grêle chez des rats recevant 8 et 24 mg/kg/jour de citalopram (racémate). Ces dernières doses correspondent à peu près, en mg/m<sup>2</sup>, à une dose d'escitalopram 2 à 6 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain. Aucun effet similaire n'a été observé chez les rats qui recevaient 80 mg/kg/jour. D'après les mêmes critères que les critères cités précédemment, nous pouvons conclure que l'escitalopram n'est pas cancérogène.

### **Génotoxicité**

On a fait une batterie complète de tests *in vitro* et *in vivo* sur le citalopram (racémate). Le citalopram (racémate) n'a exercé aucune activité mutagène dans la plupart des tests *in vitro* (tests d'Ames dans des cultures de *Salmonella*; test d'aberration chromosomique dans des cultures de lymphocytes humains; test de mutation génique dans des cultures de cellules de lymphome de souris L5178Y) et des tests *in vivo* (test du micronoyau; synthèse d'ADN non programmée). Cependant, le citalopram (racémate) s'est révélé mutagène lors du test *in vitro* de mutation inverse bactérienne (test d'Ames) dans deux des cinq lignées bactériennes (*Salmonella* TA98 et TA1537) en l'absence d'activation métabolique. Le citalopram (racémate) 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 (racémate) 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 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 (racémate).

Lors des études sur la toxicité de l'escitalopram (56, 112 ou 150 mg/kg/jour) et du citalopram (racémate) (70 mg/kg/jour) pour le développement embryo-fœtal, 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 (environ > 56 fois la dose maximale d'escitalopram recommandée chez l'humain [20 mg/jour] en fonction de la surface corporelle [mg/m<sup>2</sup>]). On a noté des effets similaires chez les animaux traités par le citalopram (racémate). Ces doses étaient aussi toxiques pour la mère.

Lors d'une étude antérieure sur la toxicité du citalopram (racémate) 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 [mg/m<sup>2</sup>]).

Dans une autre étude sur la toxicité du citalopram (racémate) (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 était, respectivement, de 3,2 et de 12,8 mg/kg/jour.

Lorsque les rates recevaient par voie orale l'escitalopram (6, 12, 24 ou 48 mg/kg/jour) ou le citalopram (racémate) (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 de reproduction était de 12 mg/kg/jour. Dans le cas de l'escitalopram, la dose sans effet observé et la dose sans effet nocif observé sur la mère et la fonction de reproduction se chiffraient à 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 spermatozoïdes 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<sup>MD</sup>, comprimés, 10 mg et 20 mg, Numéro de contrôle de la présentation : 274368, Monographie de produit, Lundbeck Canada Inc. (1<sup>er</sup> septembre 2023).

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

**VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE SÛRE ET EFFICACE**

**Pr** ACT ESCITALOPRAM ODT

### **Comprimés orodispersibles d'escitalopram**

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **ACT ESCITALOPRAM ODT**, 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 **ACT ESCITALOPRAM ODT**.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

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

- Quand vous commencerez à prendre ACT ESCITALOPRAM ODT ou que votre dose sera modifiée, il se peut que vous vous sentiez moins bien plutôt que mieux. Des sentiments d'agitation, d'hostilité, d'anxiété ou d'impulsivité peuvent apparaître ou s'aggraver.
- Durant votre traitement par ACT ESCITALOPRAM ODT, il est important que vous discutiez régulièrement avec votre professionnel de la santé pour qu'il sache comment vous vous sentez. Il vous suivra étroitement afin de repérer l'apparition ou l'aggravation d'émotions ou de comportements pendant que vous prenez ACT ESCITALOPRAM ODT.
- Il serait peut-être bon de parler de votre dépression à un proche ou à un ami. Invitez-le à lire ce dépliant. Vous pourriez aussi lui demander de vous avertir :
  - s'il remarque que votre dépression s'aggrave ou
  - s'il est inquiet au sujet de changements dans votre comportement.
- Si votre dépression s'aggrave ou que vous observez un changement dans votre comportement, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé. N'arrêtez pas de prendre votre médicament, car ACT ESCITALOPRAM ODT met du temps à agir.

##### **Automutilation ou suicide**

- Les antidépresseurs, comme ACT ESCITALOPRAM ODT, peuvent augmenter le risque de pensées ou de gestes suicidaires.
- Si vous songez à vous faire du mal ou à vous tuer à n'importe quel moment, contactez votre professionnel de la santé ou allez à un hôpital immédiatement. De cette façon, il vous suivra plus étroitement pendant que vous êtes dans cette situation.

**ACT ESCITALOPRAM ODT** est utilisé pour soulager les symptômes de la dépression. Votre professionnel de la santé continuera de vous évaluer pour déterminer si ACT ESCITALOPRAM ODT est toujours sûr et efficace pour vous si vous le prenez pendant une longue période.

## **Comment ACT ESCITALOPRAM ODT agit-il ?**

ACT ESCITALOPRAM ODT est un antidépresseur qui fait partie d'une classe de médicaments appelés inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS).

On croit qu'ACT ESCITALOPRAM ODT agit en augmentant le taux d'une substance chimique présente dans le cerveau, appelée sérotonine. La variation du taux de sérotonine dans le cerveau peut contribuer à l'apparition de la dépression et de maladies apparentées.

## **Quels sont les ingrédients d'ACT ESCITALOPRAM ODT?**

Ingrédient médicamenteux : escitalopram

Ingrédients non médicamenteux : acésulfame-potassium, croscarmellose sodique, acide chlorhydrique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, néohespéridine dihydrochalcone, arôme de menthe poivrée et polacriline-potassium. De l'oxalate de potassium résiduel se trouve dans le comprimé (formé *in situ*).

## **ACT ESCITALOPRAM ODT est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés orodispersibles à 10 mg ou à 20 mg dans des plaquettes alvéolées.

## **Vous ne devez pas prendre ACT ESCITALOPRAM ODT si :**

- vous êtes allergique à l'oxalate d'escitalopram;
- vous êtes allergique à n'importe lequel des autres ingrédients d'ACT ESCITALOPRAM ODT ou à l'un des composants du contenant;
- vous prenez aussi du pimozide, un médicament utilisé pour le traitement de la schizophrénie;
- vous prenez actuellement ou avez pris au cours des 14 derniers jours un antidépresseur appelé « inhibiteur de la monoamine oxydase » comme du sulfate de phénelzine, de la tranylcypromine ou du moclobémide, ou d'autres inhibiteurs de la monoamine oxydase comme le linézolide, le bleu de méthylène ou la sélégiline;
- on vous a dit que vous avez un allongement de l'intervalle QT, ou vous avez reçu un diagnostic de « syndrome du QT long congénital ».

## **Avant de prendre ACT ESCITALOPRAM ODT, 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;
- vous êtes diabétique; ACT ESCITALOPRAM ODT pourrait compliquer le contrôle de votre taux sanguin de sucre (glycémie);
- vous avez des problèmes de foie ou de rein;
- vous avez ou avez déjà eu des crises épileptiques;
- vous avez ou avez déjà eu des épisodes maniaques ou un diagnostic de trouble bipolaire;
- vous recevez une électroconvulsivothérapie (électrochocs);
- vous avez un problème de coagulation ou on vous a dit que vous avez un faible taux de plaquettes;
- vous avez des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT/QTc (anomalie de l'activité

- électrique du cœur);
- vous avez des déséquilibres électrolytiques (comme de faibles taux sanguins de potassium, de magnésium ou de calcium) ou des problèmes qui pourraient en causer (tels des vomissements, une diarrhée, une déshydratation);
  - vous avez eu récemment une fracture ou encore, on vous a dit que vous souffrez d'ostéoporose ou que vous avez des facteurs de risque d'ostéoporose;
  - vous prenez d'autres antidépresseurs, des triptans (antimigraineux), du lithium, des opioïdes (pour la douleur ou une dépendance) ou des médicaments contenant du tryptophane;
  - vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament ou à n'importe lequel des ingrédients mentionnés dans ce dépliant;
  - vous avez l'habitude de consommer de l'alcool et/ou des drogues;
  - vous prenez du millepertuis, un produit naturel utilisé pour le traitement de la dépression.

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

Il est important que vous discutiez régulièrement avec votre professionnel de la santé pour lui dire comment vous vous sentez pendant que vous prenez ACT ESCITALOPRAM ODT.

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

**Activation d'épisodes maniaques :** Si vous avez ou avez déjà eu des épisodes maniaques ou si vous avez reçu un diagnostic de trouble bipolaire, dites-le à votre professionnel de la santé. L'utilisation d'ACT ESCITALOPRAM ODT commande la prudence chez les patients ayant des antécédents d'accès maniaques ou hypomaniaques. Certains patients atteints de trouble bipolaire (aussi appelé « maniaco-dépression ») peuvent connaître une phase maniaque au début de leur traitement par ACT ESCITALOPRAM ODT. Parlez-en à votre professionnel de la santé si vous avez des symptômes maniaques comme une activité physique excessive, un comportement hyperactif ou une pensée accélérée, plus d'énergie, des difficultés à dormir, des pensées qui se bousculent, un comportement imprudent, une joie ou une irritabilité excessives, une plus grande abondance ou rapidité de parole.

**Saignements :** Avant de prendre ACT ESCITALOPRAM ODT, informez votre professionnel de la santé de tout problème de coagulation que vous pourriez avoir, y compris un faible taux de plaquettes. Les médicaments de la même classe qu'ACT ESCITALOPRAM ODT peuvent accroître le risque de saignement, comme les saignements de nez, les « bleus » et même les hémorragies mortelles. Ces saignements sont plus probables si vous avez déjà eu des problèmes de coagulation ou si vous prenez d'autres médicaments connus pour agir sur la coagulation. Demandez à votre professionnel de la santé quels médicaments pourraient augmenter le risque de saignements.

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

**Effets sur les nouveau-nés :** Quelques nouveau-nés dont la mère avait pris un médicament comme ACT ESCITALOPRAM ODT durant leur grossesse ont eu des problèmes à la naissance. Ces problèmes ont

nécessité une hospitalisation prolongée, un soutien respiratoire ou une alimentation par gavage. Voici une liste de symptômes possibles :

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

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

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

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

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

**Toxicité sérotoninergique (aussi connue sous le nom de syndrome sérotoninergique) ou syndrome malin des neuroleptiques :** ACT ESCITALOPRAM ODT peut causer ces syndromes rares mais potentiellement mortels, lesquels peuvent entraîner de graves changements dans la façon dont votre cerveau, vos muscles et votre appareil digestif fonctionnent. Un syndrome sérotoninergique ou un syndrome malin des neuroleptiques peuvent apparaître si vous prenez ACT ESCITALOPRAM ODT avec certains médicaments utilisés pour le traitement de la dépression, de la migraine ou d'autres problèmes de santé mentale telle la schizophrénie.

Voici les symptômes possibles d'une toxicité sérotoninergique ou d'un syndrome malin des neuroleptiques :

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

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

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

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

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

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

**Symptômes de retrait :** Contactez votre professionnel de la santé avant d'arrêter de prendre ACT ESCITALOPRAM ODT ou d'en réduire la dose. Si vous arrêtez de prendre ACT ESCITALOPRAM ODT ou en réduisez la dose soudainement, ou si vous ratez une dose, vous pourriez avoir les symptômes suivants : étourdissements, rêves inhabituels, troubles sensoriels comme une sensation de chocs électriques, agitation, anxiété, indifférence émotionnelle, difficultés de concentration, maux de tête, migraine, tremblements, nausées, vomissements, transpiration ou d'autres symptômes. Si vous avez ces symptômes ou tout autre symptôme, parlez-en à votre professionnel de la santé immédiatement. Il ajustera peut-être la dose d'ACT ESCITALOPRAM ODT pour atténuer vos symptômes.

**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**

**N'utilisez pas ACT ESCITALOPRAM ODT si vous :**

- prenez ou avez pris au cours des 14 derniers jours un inhibiteur de la monoamine oxydase comme la phénelzine, la tranlycypromine, le moclobémide ou la sélégiline, du linézolide (antibiotique) ou du bleu de méthylène (par voie intraveineuse);
- prenez du pimozide.

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec ACT ESCITALOPRAM ODT :**

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

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

#### **Utilisation d'ACT ESCITALOPRAM ODT**

Comme les comprimés ACT ESCITALOPRAM ODT ne sont offerts qu'en doses de 10 mg et de 20 mg, ils ne peuvent pas être utilisés lorsque la dose requise est de 5 mg ou de 15 mg.

- Prenez toujours ACT ESCITALOPRAM ODT exactement comme votre professionnel de la santé vous a dit de le faire.
- Les comprimés ACT ESCITALOPRAM ODT étant friables, il faut les manipuler délicatement. Ne manipulez pas les comprimés ACT ESCITALOPRAM ODT avec les mains mouillées, car ils risquent de se désintégrer.
- ACT ESCITALOPRAM ODT peut se prendre avec ou sans nourriture.
- ACT ESCITALOPRAM ODT se prend une fois par jour, à peu près au même moment de la journée.
- Vous devez continuer de prendre ACT ESCITALOPRAM ODT même si vous ne notez pas d'amélioration de votre état. Il peut s'écouler plusieurs semaines avant que le médicament agisse, et l'amélioration peut être graduelle.
- Continuez de prendre ACT ESCITALOPRAM ODT tant que votre professionnel de la santé vous le recommande. N'arrêtez pas de prendre ACT ESCITALOPRAM ODT soudainement même si vous vous sentez mieux, à moins que votre professionnel de la santé l'exige.
- N'augmentez jamais la dose d'ACT ESCITALOPRAM ODT que votre professionnel de la santé vous a prescrite.
- Suivez toutes les directives de votre professionnel de la santé.

Suivez les directives ci-dessous, dans l'ordre des pictogrammes :

1. Tenez la bande alvéolée par son pourtour et séparez une alvéole des autres en la détachant délicatement suivant les lignes perforées qui l'entourent.



2. Soulevez délicatement la pellicule protectrice.



3. Placez le comprimé sur la langue. Le comprimé se désintégrera rapidement et vous pourrez l'avaler sans eau.



### **Dose habituelle :**

La dose habituelle est un comprimé de 10 mg, 1 fois par jour. Votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire une dose plus faible si vous êtes âgé, si vous avez des problèmes de foie ou dans d'autres situations.

### **Surdosage :**

La prise d'une surdose peut entraîner, notamment, les signes suivants : étourdissements, tremblements, agitation, transpiration, envie de dormir, coma, nausées, vomissements, changement du rythme cardiaque, baisse de la pression sanguine et convulsions.

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée d'ACT ESCITALOPRAM ODT, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, ou contactez Santé Canada au numéro sans frais 1-844-POISON-X (1-844-764-7669) même en l'absence de signes ou symptômes.

### **Dose oubliée :**

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

### **Effets secondaires possibles d'ACT ESCITALOPRAM ODT**

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

Voici les effets secondaires possibles :

- nausées
- transpiration excessive
- diarrhée
- fatigue
- fièvre
- constipation
- congestion nasale ou écoulement nasal
- problèmes de sommeil
- perte d'appétit
- augmentation de l'appétit
- prise de poids

- diminution du désir sexuel
- diminution de la capacité à atteindre l'orgasme
- dysfonction érectile
- anxiété
- agitation
- rêves inhabituels
- difficultés à s'endormir
- envie de dormir
- bâillements
- tremblements
- picotements
- étourdissements
- sécheresse de la bouche
- brûlures d'estomac
- douleurs musculaires et articulaires
- douleurs à l'estomac et changement de la fréquence cardiaque
- fracture
- augmentation du taux d'une hormone, la prolactine, qui peut entraîner un inconfort des seins, l'écoulement de lait par les seins et des menstruations irrégulières

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.			√
<b>Réactions allergiques</b> : éruptions cutanées seulement, urticaire seulement.		√	
<b>Modification du contrôle du sucre sanguin chez les patients diabétiques</b> : <b>hypoglycémie</b> (diminution du taux de sucre dans le sang) : étourdissements, manque d'énergie, envie de dormir, maux de tête, tremblement ou transpiration, ou <b>hyperglycémie</b> (augmentation du taux de sucre dans le sang) : plus grande soif, envie d'uriner plus fréquente, faiblesse, confusion, haleine fruitée.		√	
<b>Saignements</b> : ecchymoses (bleus) ou saignements de la peau, du nez ou d'autres régions, qui durent plus longtemps que d'habitude.		√	
<b>Hallucinations</b> : visions ou sons étranges.		√	
<b>Incapacité à uriner</b>		√	
<b>Manie</b> : hyperactivité physique, comportementale ou mentale, trop-plein d'énergie, perturbation du sommeil, pensées qui se bousculent, imprudences, joie ou irritabilité excessives, abondance ou rapidité de parole.		√	
<b>Mouvements incontrôlables du corps ou du visage</b>		√	
<b>RARE</b>			

<b>Glaucome à angle fermé</b> (augmentation de la pression dans l'œil, changements visuels, comme vision floue ou brouillée) : douleur oculaire, changements visuels, enflure ou rougeur des yeux ou du pourtour des yeux.			√
<b>Faible taux de sodium dans le sang</b> : fatigue, faiblesse, confusion s'accompagnant de douleurs, de raideurs ou d'un manque de coordination musculaires.		√	
<b>Toxicité sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques</b> : réaction pouvant entraîner un sentiment d'agitation ou d'impatience, des secousses musculaires, des mouvements oculaires involontaires, des bouffées de chaleur, une transpiration abondante, une température corporelle élevée (> 38 °C) ou une rigidité musculaire.			√
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Saignements gastrointestinaux</b> : vomissements de sang ou sang dans les selles.			√
<b>Trouble du foie</b> : nausées, vomissements, perte d'appétit avec démangeaisons, jaunissement de la peau ou des yeux et urines foncées.			√
<b>Apparition ou aggravation de problèmes émotifs ou comportementaux</b> : anxiété, hostilité ou impulsivité. <b>Akathisie</b> : sensation d'agitation et incapacité de rester assis ou debout sans bouger.		√	
<b>Crises convulsives</b> : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience.			√
<b>Automutilation et suicide</b> : vous pensez à vous faire du mal ou à vous tuer.			√
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			

<p><b>Perturbation du rythme cardiaque</b> (fréquence ou rythme cardiaque anormal[e]) : étourdissements, palpitations (sensation de battements cardiaques rapides, très forts ou irréguliers), évanouissement.</p>		√	
<p><b>Hémorragie post-partum</b> (saignements vaginaux abondants peu de temps après l'accouchement) : saignements vaginaux excessifs après l'accouchement.</p>		√	
<p><b>Symptômes après l'arrêt du traitement ou une réduction de la dose</b> : étourdissements, rêves inhabituels, troubles sensoriels comme une sensation de chocs électriques, agitation, anxiété, indifférence émotionnelle, difficultés de concentration, maux de tête, migraine, tremblements, nausées, vomissements, transpiration.</p>		√	

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 à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être 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 ([canada.ca/medicament-instrument-declaration](http://canada.ca/medicament-instrument-declaration)) 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

- Comme tous les médicaments, ACT ESCITALOPRAM ODT doit être gardé hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez les comprimés orodispersibles ACT ESCITALOPRAM ODT dans un endroit sec et dans leur emballage d'origine afin qu'ils demeurent à l'abri de la lumière. Entreposez-les à une température entre 15 et 30 °C.
- Vous verrez une date de péremption sur l'étiquette. Passé cette date, ne prenez pas votre médicament.
- Si votre professionnel de la santé vous demande de mettre fin à votre traitement, vous devriez retourner les comprimés restants au pharmacien, à moins que votre professionnel de la santé ne vous recommande de garder les comprimés à domicile.

**Pour de plus amples renseignements au sujet d'ACT ESCITALOPRAM ODT :**

- 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 : 29 octobre 2025