MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

[Pr]SPC-ESCITALOPRAM

Comprimés d'escitalopram

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

Norme du fabricant

Antidépresseur / Anxiolytique / Antiobsessionnel

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

Date d’approbation initiale:
10 septembre 2014

Date de révision:
Le 13 mars 2026

Numéro de contrôle de la présentation : 303844

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

3 ENCADRÉ DE MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	05/2024

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 ENCADRÉ DE MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 6

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 6

4.1 Considérations posologiques 6

4.2 Dose recommandée et modification posologique 7

4.4 Administration 8

4.5 Dose oubliée 9

5 SURDOSAGE 9

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 10

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 10

7.1 Populations particulières 17

7.1.1 Femmes enceintes 17

7.1.2 Allaitement 18

7.1.3 Enfants 18

7.1.4 Personnes âgées 18

8 EFFETS INDÉSIRABLES 19

8.1 Aperçu des effets indésirables 19

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques 20

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques : enfants 30

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques 30

8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques :

enfants 35
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives 35
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 35
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 36
9.1 Interactions médicamenteuses graves 36
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 37
9.3 Interactions médicament-comportement 37
9.4 Interactions médicament-médicament 37
9.5 Interactions médicament-aliment 43
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 44
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire 44
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 44
10.1 Mode d'action 44
10.2 Pharmacodynamie 44
10.3 Pharmacocinétique 44
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 46
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 46
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 47
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 47
14 ESSAIS CLINIQUES 48
14.1 Essais cliniques par indication Trouble dépressif majeur (TDM) 48
14.3 Études de disponibilité 51
15 MICROBIOLOGIE 52
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 52
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI 58
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 59

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

SPC-ESCITALOPRAM (Comprimés d'escitalopram) est indiqué chez les adultes pour :

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

L'efficacité de l'oxalate d'escitalopram pour maintenir la réponse antidépressive a été démontrée lors d'une étude comparative avec placebo chez des patients souffrant du trouble dépressif majeur qui avaient répondu à un traitement par l'oxalate d'escitalopram à court terme de 8 semaines et que l'on a ensuite suivis pendant une période allant jusqu'à 36 semaines afin d'observer les rechutes (voir 14.1 Essais cliniques par indication, Trouble dépressif majeur (TDM)).

- le traitement symptomatique de l'anxiété causant une détresse cliniquement importante chez les patients souffrant d'anxiété généralisée (AG).

L'efficacité de l'oxalate d'escitalopram pour maintenir la réponse anxiolytique pendant au moins 6 mois chez des patients souffrant d'AG a été démontrée lors d'une étude comparative avec placebo à long terme (réalisée chez des patients qui avaient d'abord répondu à l'oxalate d'escitalopram pendant une phase ouverte de 12 semaines).

- le traitement symptomatique du trouble obsessionnel-compulsif (TOC). Les obsessions et les compulsions doivent être ressenties comme étant dérangeantes, être une source de grande détresse, entraîner une perte de temps considérable et nuire considérablement à la vie sociale ou au fonctionnement professionnel du sujet.

L'efficacité de l'oxalate d'escitalopram pour maintenir la réponse antiobsessionnelle pendant une période atteignant 6 mois chez des patients souffrant du TOC a été démontrée lors d'une étude comparative avec placebo à long terme réalisée chez des patients qui avaient d'abord répondu à l'oxalate d'escitalopram pendant une phase ouverte de 16 semaines (voir 14.1 Essais cliniques par indication, Trouble obsessionnel compulsif (TOC)).

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

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : SPC-ESCITALOPRAM 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'oxalate d'escitalopram chez des personnes âgées est associée à des différences d'innocuité et d'efficacité (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Personnes âgées; et 7.1.4 Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

- SPC-ESCITALOPRAM est contre-indiqué chez les patients qui présentent une

hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

- SPC-ESCITALOPRAM 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 observés après la mise en marché, 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 delirium et le coma. Certains cas se caractérisaient par des signes évocateurs du syndrome sérotoninergique.

  SPC-ESCITALOPRAM 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 SPC-ESCITALOPRAM avant qu'un traitement par un IMAO ne soit amorcé.

- **Pimozide**

  Oxalate d'escitalopram 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 DE 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

4.1 Considérations posologiques

- **Enfants :** SPC-ESCITALOPRAM 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 :** SPC-ESCITALOPRAM 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 Femmes enceintes
- **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, Troubles 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 de la 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 modification posologique

Adultes (< 65 ans)

Trouble dépressif majeur

SPC-ESCITALOPRAM 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.
- 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.

Anxiété généralisée

- Voir les doses recommandées sous Trouble dépressif majeur (ci-dessus).

Trouble obsessionnel-compulsif

- Voir les doses recommandées sous Trouble dépressif majeur (ci-dessus).

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 SPC-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 SPC-ESCITALOPRAM. De même, il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'arrêt d'un traitement par SPC-ESCITALOPRAM 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 la diminution de la dose ou l'arrêt du traitement causent des symptômes intolérables, la modification de la dose doit être fonction de la réponse clinique du patient.

Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Symptômes de retrait; et 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Effets indésirables imputables à l'arrêt du traitement (ou à une diminution de la dose).

Populations particulières

- **Enfants (< 18 ans)**
  Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique.
- **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. 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 sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), SPC-ESCITALOPRAM 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. La dose peut ensuite être augmentée selon la réponse du patient, si le médecin le juge approprié. Une dose quotidienne de 10 mg est la dose maximale recommandée chez la plupart des patients souffrant d'une insuffisance hépatique. On ne dispose d'aucune donnée sur les paramètres pharmacocinétiques de l'oxalate d'escitalopram chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). On doit donc redoubler de prudence lorsqu'on utilise l'oxalate d'escitalopram en présence d'une insuffisance hépatique sévère.
- **Métaboliseurs lents CYP2C19**
  Le métabolisme de l'oxalate d'escitalopram est principalement assuré par l'isoenzyme CYP2C19. Dans les cas où l'on sait que le patient est un métaboliseur lent au niveau de la CYP2C19, une dose initiale de 5 mg/jour est recommandée. Selon la réponse du patient, cette dose pourra être portée à un maximum de 10 mg/jour.

4.4 Administration

SPC-ESCITALOPRAM doit être administré par voie orale une fois par jour, avec ou sans nourriture.

Le comprimé doit être avalé avec un peu d'eau et ne doit pas être mâché, son goût étant amer.

Les comprimés de 10, 15 et 20 mg étant sécables, ils peuvent être divisés en doses égales.

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 sévère.

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 après la mise en marché, 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®) 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 torsade 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 traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à10 mg et 20 mg	dioxyde de silicium colloïdal, copovidone, croscarmellose de sodium, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcrystalline, amidon de maïs, polyéthylène glycol, talc purifiée, et dioxyde de titane

Comprimés SPC-ESCITALOPRAM (oxalate d'escitalopram):

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

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Symptômes de retrait

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 dans les essais cliniques). Dans la mesure du possible, on doit réduire la dose graduellement sur une période de plusieurs semaines plutôt que d'arrêter le traitement brusquement. 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 dans les essais cliniques; et 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Arrêt du traitement par l'escitalopram).

Traitement par l'oxalate d'escitalopram pendant la grossesse - effets sur les nouveau-nés
Lors d'études sur la reproduction chez l'animal, on a constaté qu'à des doses supérieures aux doses thérapeutiques chez l'être humain, l'escitalopram avait des effets délétères sur le développement embryonnaire, fœtal et postnatal (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement). Comme on n'a pas mené d'études en bonne et due forme chez la femme enceinte, SPC-ESCITALOPRAM doit être prescrit pendant la grossesse seulement si les bienfaits éventuels du traitement pour la patiente l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Des cas rapportés après la mise en marché indiquent que quelques nouveau-nés exposés à un ISRS comme l'oxalate d'escitalopram 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 l'oxalate d'escitalopram à une patiente enceinte pendant le troisième trimestre, le médecin doit soupeser soigneusement les risques éventuels en regard des bienfaits éventuels du traitement (voir 7.1.1 Femmes enceintes; et 7.1.2 Allaitement).

Cancérogenèse et mutagenèse

Données chez l'animal : voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Génotoxicité et Cancérogénicité.

Cardiovasculaire

Troubles cardiaques
Ni l'oxalate d'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 mise en marché. 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 dans les essais cliniques, Paramètres cardiovasculaires). Par conséquent, la prudence s'impose lorsque SPC-ESCITALOPRAM 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 dose-dépendant de l'intervalle QT (voir également 2 CONTRE-INDICATIONS; 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché, 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 de SPC-ESCITALOPRAM à cet égard.

Endocrinien/métabolisme

Patients diabétiques

Ni l'oxalate d'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). SPC-ESCITALOPRAM doit être administré avec prudence chez les patients diabétiques qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux.

Hématologique

Saignements anormaux

Les ISRS et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), dont l'oxalate d'escitalopram, 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 par les ISRS et les IRSN.

Les ISRS/IRSN, dont SPC-ESCITALOPRAM, peuvent augmenter le risque d'hémorragie post-partum (voir 7.1.1 Femmes enceintes, 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 de SPC-ESCITALOPRAM 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).

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 SPC-ESCITALOPRAM avec prudence et de réduire la dose (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance hépatique). On ne dispose d'aucune donnée sur les paramètres pharmacocinétiques de l'escitalopram chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). On doit donc redoubler de prudence lorsqu'on utilise SPC-ESCITALOPRAM en présence d'une insuffisance hépatique sévère.

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 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 par SPC-ESCITALOPRAM. 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 SPC-ESCITALOPRAM, diminue la densité minérale osseuse, ce qui pourrait poser problème chez le patient atteint d'ostéoporose ou très vulnérable aux fractures osseuses.

Neurologique

Crises convulsives

L'oxalate d'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 rapportées après la mise en marché, SPC-ESCITALOPRAM se compare aux autres antidépresseurs quant aux crises convulsives signalées. Comme les autres antidépresseurs, SPC-ESCITALOPRAM doit être employé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de trouble convulsif. Il convient de mettre fin au traitement par SPC-ESCITALOPRAM chez le patient qui commence à faire des crises convulsives ou chez le patient épileptique dont les crises se font plus fréquentes. On doit éviter de prescrire un ISRS en présence d'épilepsie instable et surveiller de près les patients dont l'épilepsie est bien maîtrisée.

Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)
Il est arrivé, quoique rarement, qu'une toxicité sérotoninergique – aussi connue sous le nom de syndrome sérotoninergique – soit associée à l'oxalate d'escitalopram, surtout en cas d'utilisation concomitante 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'oxalate d'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 de SPC-ESCITALOPRAM et d'un inhibiteur de la monoamine oxydase, dont le linézolide et le chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène), est contre-indiqué (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). SPC-ESCITALOPRAM doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant un autre médicament sérotoninergique ou un antipsychotique/neuroleptique. Si l'utilisation concomitante de SPC-ESCITALOPRAM 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 SPC-ESCITALOPRAM doit être envisagé.

Ophtalmologique

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

Psychiatrique

Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation

- **Enfants : 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 émotifs 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 émotifs de type agitation.

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

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 SPC-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'oxalate d'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 de SPC-ESCITALOPRAM 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'oxalate d'escitalopram ou du citalopram (racémate) et de l'électroconvulsivothérapie n'ayant pas été évaluées, la prudence est de mise.

Rénal

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 de l'escitalopram ou du 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 ou 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), SPC-ESCITALOPRAM doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**
  Fertilité masculine
  Des études chez l'animal montrent que certains ISRS peuvent modifier la qualité du sperme (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement, Fertilité masculine). Des études de cas chez l'humain ont révélé que l'effet de certains ISRS sur la qualité du sperme était réversible. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez l'humain.

- **Fonction sexuelle**
  Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) peuvent causer des symptômes de dysfonction sexuelle. Les patients doivent être informés qu'il y a eu des cas de dysfonction sexuelle de longue durée, dont les symptômes ont persisté malgré l'arrêt du traitement par l'ISRS. Voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Dysfonctions sexuelles associées aux ISRS chez l'homme et la femme.

- **Risque tératogène**

  Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

SPC-ESCITALOPRAM 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 SPC-ESCITALOPRAM 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 l'oxalate d'escitalopram se poursuit en fin de grossesse, voire jusqu'à l'accouchement. Des cas rapportés après la mise en marché indiquent que quelques nouveau-nés exposés à un ISRS comme l'oxalate d'escitalopram 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, hyperréflexie, 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 – Neurologique, Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques [SMN]).

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 SPC-ESCITALOPRAM 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'oxalate d'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 1000 dans la population générale, est associée à une morbimortalité 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^{e} 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'oxalate d'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, SPC-ESCITALOPRAM 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) : SPC-ESCITALOPRAM 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 modification 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.

Les données sur les effets indésirables de l'oxalate d'escitalopram dans le traitement de l'anxiété généralisée (AG) ont été recueillies chez 832 patients exposés à l'oxalate d'escitalopram et 566 patients exposés à un placebo dans le cadre d'essais à double insu et comparatifs avec placebo de 8 à 12 semaines. Ont également été inclus 187 patients exposés à l'escitalopram et 188 patients exposés au placebo lors de la phase à double insu de 24 à 76 semaines d'un essai à long terme comparatif avec placebo. Le profil démographique des sujets souffrant d'AG qui ont participé aux essais cliniques s'apparentait à celui des sujets des essais cliniques sur le TDM.

Les données sur les effets indésirables de l'oxalate d'escitalopram dans le traitement du trouble obsessionnel-compulsif (TOC) ont été recueillies dans le cadre de deux études à double insu et comparatives avec placebo d'une durée pouvant atteindre 24 semaines. Lors de la première étude à double insu et comparative avec placebo, 227 patients ont reçu une dose fixe d'oxalate d'escitalopram et 114 patients ont reçu un placebo pendant 24 semaines et ont été évalués après 12 et 24 semaines. Lors de la seconde étude, 322 patients qui avaient d'abord répondu à un traitement ouvert par l'oxalate d'escitalopram de 16 semaines ont été randomisés de façon à recevoir, à double insu, un traitement par l'escitalopram (n = 164) ou un placebo (n = 158) pendant au plus 24 semaines. En tout, 391 patients ont été exposés à l'oxalate d'escitalopram et 272 patients ont été exposés à un placebo dans le cadre de ces deux études à long terme. Les patients atteints du TOC qui ont été admis à ces études étaient âgés en moyenne de 36 à 38 ans (18 à 67 ans). Dans l'une des études, les hommes et les

femmes étaient représentés en proportions similaires alors que, dans l'autre étude, le pourcentage de femmes était légèrement plus élevé (57 % de femmes et 43 % d'hommes).

Effets indésirables observés lors 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 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 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).

Parmi les 832 patients souffrant d'AG qui ont reçu l'oxalate d'escitalopram à raison de 10-20 mg/jour lors d'essais comparatifs avec placebo, 7,8 % ont mis fin à leur traitement en raison d'un effet indésirable, par comparaison à 3,2 % des 566 patients recevant un placebo. Les effets indésirables associés à l'abandon du traitement chez au moins 1 % des patients traités par l'oxalate d'escitalopram et dont l'incidence était plus élevée que dans le groupe placebo étaient les suivants: étourdissements (1,2 % vs 0,2 %), fatigue (1,1 % vs 0,2 %) et nausées (1,8 % vs 0,2 %).

Pendant les 12 premières semaines de traitement de l'étude comparative avec placebo d'une durée de 24 semaines, des effets indésirables ont motivé l'abandon du traitement chez 9 % et 11 % des 227 patients atteints du TOC qui recevaient respectivement 10 mg/jour ou 20 mg/jour d'oxalate d'escitalopram et chez 5 % des 114 patients qui recevaient un placebo. Chez les patients sous oxalate d'escitalopram, tous les abandons pour cause d'effets indésirables ont été signalés au cours des 12 premières semaines. Chez les témoins sous placebo, 8 % d'abandons motivés par un effet indésirable sont survenus pendant cette même période de 24 semaines. Les effets indésirables qui ont été associés à l'abandon du traitement chez au moins 1 % des patients sous oxalate d'escitalopram, et pour lesquels le taux était plus élevé que celui du groupe placebo, étaient les suivants : nausées (1,8 % vs 0,0 %), insomnie (1,8 % vs 0,9 %) et dysfonction érectile (1,1 % vs 0,0 %).

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 dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets

indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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
Gêne gastrique	1,1	0,3
Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration		
Fatigue	4,9	2,7
Pyrexie	1,1	0
Infections et infestations		
Rhino-pharyngite	4,6	3,4
Grippe (influenza)	4,3	4,1
Sinusite	2,1	1,9
Gastro-entérite	1,8	0,7
Herpes simplex	1,3	0,3
Investigations		
Gain pondéral	1,8	1,5

Appareil ou système Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Oxalate d'escitalopram (n = 715)	Placebo (n = 592)
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
Migraine	1,5	1,5
Tremblements	1,5	0,7
Léthargie	1,0	0,2
Paresthésies	1,0	0,7
Céphalées associées à une sinusite	1,0	0,3
Troubles psychiatriques		
Insomnie	8,2	3,6
Anxiété	2,2	2,0
Diminution de la libido	2,1	0,3
Anorgasmie	1,8	0,2
Rêves inhabituels	1,3	0,8
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Douleurs pharyngo-laryngées	2,1	1,0
Bâillements	1,5	0,2
Troubles de la peau et des tissus sous- cutanés		
Hyperhidrose Sueurs	3,4	1,4
nocturnes Éruption	1,7	0,3
cutanée	1,0	0,8
Troubles vasculaires		
Bouffée vasomotrice[2]	2,2	0,0
Bouffée vasomotrice[1]	1,0	0,7
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires		
Retard de l'éjaculation[2]	3,6	0,0
Absence d'éjaculation[2]	2,7	0,0
Dysfonction érectile[2]	2,7	0,0
Trouble de l'éjaculation[2]	1,3	0,0

*Les effets indésirables inclus sont ceux qui sont survenus chez au moins 1 % des sujets traités par l'escitalopram et dont l'incidence était plus élevée que celle du groupe placebo.
[1]Dénominateur utilisé : femmes seulement (n = 490 pour l'escitalopram; n = 404 pour le placebo).
[2]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[1] 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 Absence	3,3	10,1	9,6
d'éjaculation Rhino-	0,0	0,0	7,3
pharyngite Constipation	1,6	5,0	7,2
Dyspepsie	1,6	2,5	5,6
Douleurs pharyngo-	1,6	5,9	4,0
laryngées	0,0	5,9	1,6

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

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

Bien que les dysfonctions sexuelles soient souvent inhérentes à la dépression et à d'autres troubles psychiatriques, de plus en plus de données indiquent que le traitement par un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) pourrait entraîner des effets indésirables d'ordre sexuel. En outre, il y a eu des cas de dysfonction sexuelle de longue durée, dont les symptômes ont persisté malgré l'arrêt du traitement par un 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
Chez les hommes seulement		
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

Anxiété généralisée

Le Tableau 5 précise l'incidence des effets indésirables qui sont survenus pendant le traitement chez 832 patients qui recevaient l'oxalate d'escitalopram lors d'études comparatives avec placebo d'une durée de 8 à 12 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, version 9.1.

Les effets indésirables qui sont survenus le plus souvent chez les patients traités par l'oxalate d'escitalopram dans le cadre d'essais comparatifs avec placebo à court terme et dont l'incidence était supérieure ou égale à 10 % étaient les suivants : nausées, céphalées et insomnie.

Tableau 5 – Incidence des effets indésirables survenus pendant le traitement* au cours des études cliniques comparatives avec placebo sur l'anxiété généralisée (8 à 12 semaines)

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

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

Appareil ou système Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Oxalate d'escitalopram (n = 832)	Placebo (n = 566)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	10,1	3,7
Diminution de la libido	3,6	2,1
Anorgasmie	2,8	0,4
Rêves inhabituels	1,8	0,9
Perte de la libido	1,6	0,0
Orgasme inhabituel	1,6	0,0
Cauchemar	1,3	0,7
Instabilité psychomotrice	1,3	0,0
Dépression	1,2	1,2
Trouble du sommeil	1,0	0,5
Troubles rénaux et urinaires		
Pollakiurie	1,2	0,4
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires		
Retard de l'éjaculation[1]	5,6	0,8
Dysfonction érectile[1]	1,9	0,4
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Bâillements	2,3	0,4
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Hyperhidrose	4,7	1,2
Sueurs nocturnes	1,1	0,2
Prurit	1,0	0,9

*Les effets indésirables inclus sont ceux qui sont survenus chez au moins 1 % des sujets traités par l'oxalate d'escitalopram et dont l'incidence était plus élevée que celle du groupe placebo.
[1]Dénominateur utilisé : hommes seulement (n = 324 pour l'oxalate d'escitalopram; n = 241 pour le placebo).

Les effets indésirables suivants étaient plus fréquents dans le groupe placebo que dans le groupe oxalate d'escitalopram : dyspepsie, douleurs abdominales, infection des voies respiratoires supérieures, grippe (influenza), anxiété, dysménorrhée, douleurs pharyngo-laryngées, congestion des sinus.

En général, le profil d'innocuité était semblable dans les études comparatives avec placebo à long terme (24 à 76 semaines) et à court terme (8 à 12 semaines).

Les effets indésirables signalés le plus souvent chez les patients sous escitalopram lors d'un essai clinique sur l'anxiété généralisée dans lequel on comparait 10 mg/jour ou 20 mg/jour d'oxalate d'escitalopram avec un placebo sont présentés dans le Tableau 6.

Tableau 6 – Incidence des effets indésirables courants[1] chez les patients atteints d'anxiété généralisée, Étude 99815

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

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

Trouble obsessionnel-compulsif

Le Tableau 7 montre l'incidence des effets indésirables qui sont survenus pendant le traitement chez 227 patients ayant reçu l'oxalate d'escitalopram pendant les 12 premières semaines d'une étude comparative avec placebo de 24 semaines. Sont inclus les effets indésirables qui sont survenus chez au moins 1 % des patients traités par l'oxalate d'escitalopram et dont l'incidence était plus élevée que chez les patients ayant reçu un placebo. Les effets indésirables signalés ont été classés selon le dictionnaire MedDRA, version 9.1.

Les effets indésirables qui sont survenus le plus souvent chez les patients traités par l'oxalate d'escitalopram dans le cadre d'essais comparatifs avec placebo à court terme et dont l'incidence était supérieure ou égale à 10 % étaient les suivants : céphalées, nausées et fatigue.

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

Appareil ou système Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Oxalate d'escitalopram (n = 227)	Placebo (n = 114)
Trouble oculaire		
Perturbation de la vision	1,3	0,0
Troubles digestifs		
Nausées	23,3	12,3
Diarrhée	6,6	4,4

Appareil ou système Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Oxalate d'escitalopram (n = 227)	**Placebo (n = 114)**
Sécheresse buccale	6,2	4,4
Constipation	2,6	2,6
Vomissements	2,6	0,9
Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration		
Fatigue	14,1	5,3
Asthénie	1,3	0,9
Infections et infestations		
Rhino-pharyngite	6,6	3,5
Sinusite	2,2	0,9
Rhinite	1,3	0,0
Investigations		
Gain pondéral	1,3	0,0
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	2,2	0,9
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
Cervicalgies	1,8	1,8
Dorsalgies	1,3	0,9
Système nerveux		
Céphalées	19,4	16,7
Étourdissements	7,9	5,3
Somnolence	8,4	5,3
Tremblements	3,5	1,8
Migraine	1,3	0,0
Troubles psychiatriques		
Diminution de la libido	4,8	0,9
Instabilité psychomotrice	2,2	0,9
Trouble du sommeil Rêves inhabituels	1,8 1,3	0,9 0,0
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires		
Retard de l'éjaculation[2]	7,6	0,0
Ménorragie[1]	1,5	0,0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Bâillements	1,8	0,0
Troubles de la peau et des tissus sous- cutanés		
Hyperhidrose	5,7	1,8
Troubles vasculaires		
Bouffée vasomotrice[1]	1,5	0,0

*Les effets indésirables inclus sont ceux qui sont survenus chez au moins 1 % des sujets traités par l'oxalate d'escitalopram et dont l'incidence était plus élevée que celle du groupe placebo.
[1]Dénominateur utilisé : femmes seulement (n = 135 pour l'oxalate d'escitalopram; n = 63 pour le placebo).
[2]Dénominateur utilisé : hommes seulement (n = 92 pour l'oxalate d'escitalopram; n = 51 pour le placebo).

Les effets indésirables suivants étaient plus fréquents dans le groupe placebo que dans le groupe oxalate d'escitalopram : douleurs abdominales hautes, irritabilité, grippe (influenza), anorexie, augmentation de l'appétit, insomnie, anxiété, dysfonction érectile.

En général, le profil d'innocuité observé au terme des 24 semaines de l'étude comparative avec placebo était semblable au profil observé au terme des 12 premières semaines de cette même étude.

Dans les deux phases de l'étude à long terme, lors de laquelle les patients étaient randomisés de façon à recevoir à double insu, pendant 24 semaines, un traitement par l'oxalate d'escitalopram ou un placebo, après avoir répondu à un traitement par l'oxalate d'escitalopram administré en mode ouvert pendant 16 semaines, le profil d'innocuité de l'oxalate d'escitalopram était comparable au profil d'innocuité observé dans l'étude avec placebo susmentionnée. Les effets indésirables qui ont été signalés par au moins 2 % des patients après la période ouverte et durant les 2 premières semaines suivant la randomisation étaient les suivants : étourdissements (15,8 % pour le placebo vs 0,6 % pour l'oxalate d'escitalopram); nausées (5,7 % pour le placebo vs 0,6 % pour l'oxalate d'escitalopram); céphalées (4,4 % pour le placebo vs 1,8 % pour l'oxalate d'escitalopram); et insomnie (3,2 % pour le placebo vs 0,6 % pour l'oxalate d'escitalopram).

Les effets indésirables les plus fréquents durant le traitement par l'oxalate d'escitalopram à 10 mg/jour et à 20 mg/jour dans le cadre de cet essai clinique sont présentés dans le Tableau 8.

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

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

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

En général, le profil des effets indésirables qui sont survenus chez les patients ayant reçu l'oxalate d'escitalopram pendant les 24 semaines de l'étude était semblable au profil observé pendant les 12 premières semaines de cette même étude.

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 randomisée 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 et d'AG 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, dont le citalopram (racémate), l'oxalate d'escitalopram entraîne une diminution statistiquement significative, mais cliniquement non significative 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'oxalate d'escitalopram (surtout après un arrêt brusque), notamment (liste non exhaustive) : étourdissements, rêves inhabituels, troubles sensoriels (entre autres, paresthésies et sensation de chocs électriques), agitation, anxiété, indifférence émotionnelle, difficulté de concentration, céphalées, migraine, tremblements, nausées, vomissements, sudation ou tout autre symptôme qui pourrait être cliniquement important.

En général, ces effets indésirables disparaissent d'eux-mêmes. Des symptômes associés à l'abandon du traitement ont également été signalés avec d'autres 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 long terme chez des patients souffrant du 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.

Les effets indésirables énumérés ci-après sont tous les effets indésirables survenus pendant le traitement qui ont été signalés dans le cadre du programme de développement clinique de l'oxalate d'escitalopram sur le traitement de la dépression (n = 896), qui comportait un essai clinique à long terme; sur le traitement de l'AG, qui comportait des essais à court terme (8 à 12 semaines) (n = 832) et un essai à long terme (24 à 76 semaines) (n = 187); ainsi que sur le traitement du TOC, qui comportait un essai à long terme (24 semaines; évaluations après 12 et 24 semaines) (n = 227). Sont exclus de cette liste tous les effets indésirables déjà énumérés dans les Tableaux 2 (TDM), 5 (AG) ou 7 (TOC pendant les 12 premières semaines d'un essai de 24 semaines).

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 1000; *rares* : effets indésirables qui sont survenus chez moins de 1 patient sur 1000, mais chez au moins 1 patient sur 10 000.

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

Grossesse, puerpéralité et affections périnatales
Non fréquent : grossesse (ss).

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.

Interventions chirurgicales et médicales
Non fréquent : extraction dentaire. *Rares :* ablation de polypes du côlon, intervention sur les gencives, excision de tissu cicatriciel.

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).

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).

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, lacération cutanée, érythème solaire, brûlure thermique. *Rares :* piqûre d'arthropode, traumatisme dorsal, commotion, choc électrique, traumatisme oculaire, fracture du massif facial, fracture du pied, traumatisme ligamentaire, déchirure musculaire, traumatisme cervical, douleurs post-traumatiques, fracture du radius, fracture d'une côte, blessure sportive, traumatisme dentaire, fracture du cubitus, coup de fouet cervical antéro-postérieur.

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 de la peau et des tissus sous-cutanés
Non fréquents : acné, alopécie, dermatite allergique, dermatite de contact, peau sèche, eczéma, tendance accrue aux ecchymoses, éruption cutanée, urticaire.
Rares : sueurs froides, kyste dermique, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite atopique, dermatite de la main, ongle incarné, réaction de photosensibilité, éruption maculopapuleuse, irritation cutanée, nodule cutané, odeur de la peau inhabituelle, peau chaude.

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 musculosqulelettique, 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.

Troubles de la reproduction et troubles mammaires
Non fréquents : aménorrhée (ss), épididymite (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 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 du métabolisme et de la nutrition
Non fréquent : envies alimentaires. *Rares :* déshydratation, goutte, hypercholestérolémie, hypermagnésiémie, hyperphagie, hyponatrémie, tétanie latente.

Troubles du système immunitaire
Non fréquents : réaction anaphylactique, allergie à la poussière de maison, hypersensibilité, allergie saisonnière. *Rare :* œdème allergique.

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, hypogueusie, myoclonies, paralysie, hyperactivité psychomotrice, trouble sensoriel, parler durant le sommeil, syncope vasovagale.

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 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 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 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 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 sanguins et lymphatiques
Non fréquents : anémie, adénopathie. *Rare* : adénite.

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

Étude à long terme (anxiété généralisée)
En général, le profil d'innocuité était similaire dans l'étude comparative avec placebo à long terme (24 à 76 semaines). Les manifestations suivantes (un ou deux cas), qui ne sont pas énumérées dans les Tableaux 5 et 6 ni rapportées dans les essais à court terme susmentionnés, ont été signalées : anévrisme, artériosclérose, éruption bulleuse, hypercholestérolémie, hypocalcémie, hypokaliémie, dislocation articulaire, migraine, déviation de la cloison nasale, psoriasis, scoliose, torticolis.

Étude comparative avec placebo à long terme chez les répondeurs à l'escitalopram (TOC)
En général, le profil d'innocuité s'est révélé similaire dans la phase comparative avec placebo à long terme (24 semaines) de l'essai lors duquel les patients qui avaient d'abord répondu à 16 semaines de traitement par l'oxalate d'escitalopram ont été randomisés de façon à recevoir un traitement par l'oxalate d'escitalopram ou un placebo pendant une période pouvant atteindre 24 semaines. Les effets indésirables suivants (isolés ou répétés), dont il n'est fait mention nulle part ailleurs, ont été signalés : douleurs abdominales basses, amygdalite aiguë, baisse de la tension artérielle, chirurgie dentaire, symptômes dépressifs, dysarthrie, dyspareunie, épicondylite, douleurs faciales, hématochézie, orgelet, défécations non fréquentes, lacération, hyperlacrymation, intervention à un membre, pensées négatives, névralgie, douleurs d'origine

inflammatoire, abcès sous-cutané, lésion tendineuse, extraction des dents de sagesse.

8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques : enfants

Sans objet.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Sans objet.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Après l'homologation de l'oxalate d'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 9 – 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, torsade de pointes, tachycardie ventriculaire
Troubles endocriniens	Élévation du taux d'alanine aminotransférase, élévation du taux d'aspartate aminotransférase, hyperprolactinémie, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)
Troubles oculaires	Amblyopie, diplopie, perturbation de la vision
Troubles digestifs	Hémorragie digestive, gingivorragie, pancréatite
Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration	Mort (sans autre précision [SAP]), sensation inhabituelle, démarche anormale, irritabilité, pyrexie
Troubles hépatobiliaires	Hépatite
Investigations	Élévation du taux de phosphatases alcalines, augmentation des concentrations de médicament, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiographie, augmentation de l'INR, anomalies des résultats de l'exploration fonctionnelle du foie, variation des taux de neurotransmetteurs, baisse du nombre de plaquettes
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rétention liquidienne, hypoglycémie
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	Crampes musculaires, rhabdomyolyse, trismus

Troubles du système nerveux	Akathisie, accident vasculaire cérébral, convulsions cloniques, coma, dysarthrie, dyskinésie, dysphasie, trouble extrapyramidal, paralysie faciale, crise tonicoclonique généralisée, perte de conscience, syndrome malin des neuroleptiques, trouble moteur, petit mal épilepsie, syndrome sérotoninergique, trouble de la parole, dyskinésies tardives, syncope vasovagale
Troubles psychiatriques	Delirium, hallucinations visuelles, réaction de panique, instabilité psychomotrice, agitation, comportement suicidaire
Troubles rénaux et urinaires	Insuffisance rénale aiguë, rétention urinaire
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires	Femmes : 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	Angiœdème, 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 torsade de pointes, après la mise en marché, 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 Cmax 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) (CELEXA), 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 de oxalate d'escitalopram et d'un IMAO est contre-indiquée en raison du risque de réactions graves apparentées au syndrome sérotoninergique ou au syndrome malin des neuroleptiques (voir 2 CONTRE-INDICATIONS; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques [SMN]).

L'administration concomitante d'un ISRS et d'un IMAO a été associée à des réactions indésirables graves, parfois mortelles, notamment : hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, et altération de l'état mental, y compris une agitation extrême progressant vers le delirium et le coma. Ces réactions ont aussi été signalées chez des patients qui avaient récemment mis fin à leur traitement par un ISRS et venaient d'amorcer un traitement par un IMAO. Dans certains cas, les symptômes étaient évocateurs d'un syndrome sérotoninergique ou du syndrome malin des neuroleptiques. Il est donc recommandé de ne pas prescrire SPC-ESCITALOPRAM en association avec un IMAO (y compris le linézolide, un antibiotique inhibant la monoamine oxydase de manière non sélective et réversible, ainsi que le bleu de méthylène, un IMAO) ou d'attendre 14 jours après l'arrêt d'un traitement par un IMAO avant d'amorcer un traitement par SPC-ESCITALOPRAM. De même, un délai d'au moins 14 jours après l'arrêt d'un traitement par SPC-ESCITALOPRAM doit s'écouler avant le début d'un traitement par 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 modification 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 (par exemple, fluconazole, kétoconazole, itraconazole ou érythromycine), ou
- d'un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19 (par exemple, oméprazole, esoméprazole, fluvoxamine, lansoprazole ou ticlopidine). La prudence s'impose lorsqu'on prescrit une forte dose d'escitalopram (limite supérieure de la gamme posologique) en concomitance avec un inhibiteur du CYP2C19.

En outre, une étude portant sur une dose unique d'escitalopram 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 SPC-ESCITALOPRAM est administré en concomitance avec d'autres médicaments ou agents qui pourraient influer sur les systèmes de neurotransmetteurs sérotoninergiques, comme le tryptophane, les triptans, les ISRS, le lithium, le millepertuis, le dextrométhorphane 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, Neurologique, Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques [SMN]). L'usage concomitant de SPC-ESCITALOPRAM et d'un IMAO (y compris le linézolide, antibiotique qui fait partie de la classe des inhibiteurs réversibles non sélectifs de la monoamine oxydase) est contre-indiqué (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Triptans (agonistes de la 5-HT_1)
Des cas de syndrome sérotoninergique potentiellement mortel ont été signalés chez des patients recevant à la fois un ISRS ou un IRSN et un triptan. Si l'usage concomitant de SPC-ESCITALOPRAM et d'un triptan est cliniquement justifié, il est conseillé de suivre le patient de près, surtout en début de traitement et lors des augmentations de la dose (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Toxicité 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 ou un IRSN était administré en même temps que la warfarine. Aussi doit-on surveiller de près les patients sous warfarine qui amorcent ou cessent un traitement par SPC-ESCITALOPRAM (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 SPC-ESCITALOPRAM en même temps que des agents pouvant perturber le bilan électrolytique. Voici quelques exemples de médicaments qui diminuent les taux d'électrolytes : diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques et diurétiques apparentés; laxatifs et lavements; amphotéricine B; corticostéroïdes à forte dose. 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 observés après la mise en marché, 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 modification posologique, Métaboliseurs lents 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 10 - Interactions médicamenteuses établies ou théoriques avec l'escitalopram

Médicament (marque/ dénomination commune)	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
cimétidine	EC	L'administration concomitante de cimétidine (400 mg 2 fois par jour pendant 5 jours), inhibiteur modérément puissant des isoenzymes CYP2D6, 3A4 et 1A2, et de l'oxalate d'escitalopram (dose unique de 20 mg le jour 4) a entraîné une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) et de la C_{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 de l'oxalate d'escitalopram (20 mg/jour pendant 21 jours) et de la désipramine (dose unique de 50 mg), antidépresseur tricyclique et substrat de l'isoenzyme CYP2D6, a entraîné une augmentation de 50 % des concentrations de désipramine.	On ignore la portée clinique de cette augmentation. L'administration concomitante de l'escitalopram et de l'imipramine ou de la désipramine commande donc la prudence.
métoprolol (substrat de l'isoenzyme CYP2D6)	EC	L'administration concomitante de l'oxalate d'escitalopram (20 mg/jour pendant 21 jours) et du métoprolol (substrat de l'isoenzyme CYP2D6) a entraîné une augmentation de 50 % des pics plasmatiques du bêta-bloquant, mais on n'a pas noté d'effet cliniquement significatif sur la tension artérielle ni sur la fréquence cardiaque.	
oméprazole (inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19)	EC	L'administration concomitante de l'oméprazole (30 mg 1 fois par jour pendant 6 jours), inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19, et de l'oxalate d'escitalopram (dose unique de 20 mg le jour 5) a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de l'escitalopram d'environ 50 % et 10 %, respectivement.	La prudence s'impose lorsqu'un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19 (p. ex., oméprazole), est administré en concomitance. Une diminution de la dose d'escitalopram pourrait être nécessaire selon le jugement du clinicien. La dose maximale d'escitalopram est fixée à 10 mg/jour.
ritonavir (substrat de l'isoenzyme CYP3A4)	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de ritonavir (600 mg), substrat de l'isoenzyme CYP3A4 et puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4, et de l'oxalate d'escitalopram (20 mg) n'a pas modifié le profil pharmacocinétique du ritonavir ni celui de l'escitalopram.	

Légende : EC = Essai clinique

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

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

Médicament (marque/ dénomination commune)	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
carbamazépine	EC	La carbamazépine, dont la dose a été portée graduellement à 400 mg/jour, a été administrée seule pendant 21 jours, puis en concomitance avec le citalopram (racémate) (40 mg/jour) pendant 14 autres jours. Le citalopram n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de carbamazépine, substrat de l'isoenzyme CYP3A4, ni de son métabolite, l'époxyde de carbamazépine.	Comme la carbamazépine est un inducteur des enzymes microsomales, le risque d'augmentation de la clairance de l'escitalopram sous l'effet de l'administration de la carbamazépine doit être envisagé si les deux médicaments sont administrés en concomitance.
digoxine	EC	L'administration du citalopram (racémate) (40 mg/jour pendant 21 jours) n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de la digoxine (dose unique de 1 mg). Les taux sériques de citalopram étaient légèrement plus faibles en présence de digoxine, mais cette baisse n'a eu aucune portée clinique.	
kétoconazole	EC	L'administration concomitante du citalopram (racémate) (dose unique de 40 mg) et du kétoconazole (dose unique de 200 mg), puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4, a diminué la C_{max} du kétoconazole de 21 %et n'a pas modifié le profil pharmacocinétique du citalopram.	
lévomépro-mazine	EC	L'administration concomitante du citalopram (racémate) (40 mg/jour pendant 10 jours) et de la lévomépromazine (dose unique de 50 mg), inhibiteur de l'isoenzyme CYP2D6, n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de l'un ou l'autre médicament.	
lithium	EC	L'administration concomitante du citalopram (racémate) (40 mg/jour pendant 10 jours) et du lithium (30 mmol/jour pendant 5 jours) n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.	Comme le lithium peut augmenter la neurotransmission sérotoninergique, l'administration concomitante du lithium et de l'escitalopram commande la prudence.

Médicament (marque/ dénomination commune)	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
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), substrat de l'isoenzyme CYP1A2, n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de la théophylline.	
triazolam	EC	L'administration concomitante du citalopram (racémate) (40 mg/jour pendant 28 jours, après ajustement posologique) et du triazolam (dose unique de 0,25 mg), substrat de l'isoenzyme CYP3A4, n'a pas modifié significativement le profil pharmacocinétique de l'un ou l'autre médicament.	
warfarine	EC	L'administration du citalopram (racémate) (40 mg/jour pendant 21 jours) n'a pas modifié le profil pharmacocinétique ni le profil pharmacodynamique (temps de prothrombine) d'une dose unique de 25 mg de warfarine, substrat des isoenzymes CYP3A4 et CYP2C9.	

Légende : EC = Essai clinique

9.5 Interactions médicament-aliment

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-plante médicinale

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-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves 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 1000 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_{1A}, 5-HT_2, D_1 et D_2 (récepteurs dopaminergiques), α1, α2, β-adrénorécepteurs), H_1 (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^+, Cl^-, K^+ et Ca^{++} 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 ($V_{d,\beta}/F$) 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 microsomales 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 observés après la mise en marché, Troubles cardiaques.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** SPC-ESCITALOPRAM 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 SPC-ESCITALOPRAM et

de prescrire une dose maximale moindre (voir 7.1.4 Personnes âgées; et 4.2 Dose recommandée et modification 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 de SPC-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 souffrant d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). On doit donc redoubler de prudence lorsqu'on utilise SPC-ESCITALOPRAM en présence d'une insuffisance hépatique sévère (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Insuffisance hépatique; et 4.2 Dose recommandée et modification 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, Rénal, Insuffisance rénale; et 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les comprimés de SPC-ESCITALOPRAM doivent être conservés à température ambiante (15 à 30 °C) dans un endroit sec.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

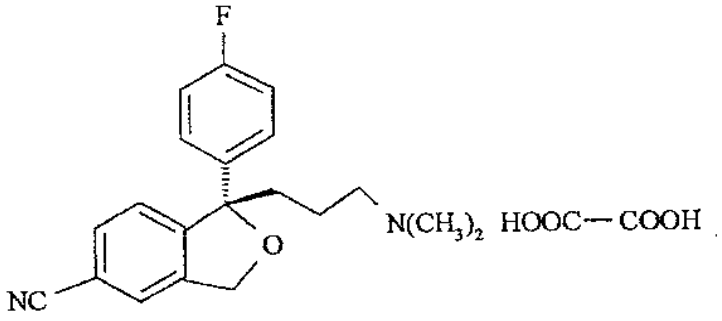
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre:	Oxalate d'escitalopram
Nom de code:	Lu 26-054
Nom chimique:	oxalate de (S)(+)-1-[3-(diméthylamino)propyl]-1-(p-fluorophényl)-1,3-dihydroisobenzofurane-5-carbonitrile
Formule moléculaire et Masse moléculaire:	$C_{22}H_{23}FN_2O_5$; 414.43 g/mol

Formule de structure :



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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 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 Åsberg (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 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 oxalate d'escitalopram à 10 et 20 mg/jour que dans le groupe placebo (-12,8 et -13,9 vs -9,4, respectivement).

Étude sur l'escitalopram à doses variables

Étude 3

En tout, 468 patients souffrant d'un TDM et traités dans un contexte de soins primaires ont reçu 10 ou 20 mg d'oxalate d'escitalopram (n = 155), 20 ou 40 mg de citalopram (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 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 oxalate d'escitalopram pour

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 ≤ 12. Pendant la phase à double insu, la rechute se définissait par une augmentation du score MADRS total à ≥ 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.

Anxiété généralisée (AG)
Études 4, 5, 6
L'efficacité de l'oxalate d'escitalopram dans le traitement de AG a été établie lors de trois études multicentriques, comparatives avec placebo et à doses variables d'une durée de
8 semaines dont l'objectif était de comparer l'oxalate d'escitalopram à 10-20 mg/jour avec un placebo chez des patients ambulatoires de 18 à 80 ans qui répondaient aux critères de l'AG du DSM-IV. Dans les trois études, le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité était la variation moyenne du score total sur l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAMA) après 8 semaines de traitement, par rapport au score initial.

Les trois études comportaient une phase préliminaire de 1 semaine pendant laquelle les patients recevaient un placebo à simple insu, puis une phase de traitement à double insu de 8 semaines. Pendant les 4 premières semaines de traitement actif, tous les patients recevaient une dose fixe de 10 mg d'oxalate d'escitalopram. La dose pouvait être portée à 20 mg à partir de la semaine 4 si l'augmentation de la dose était indiquée sur le plan clinique.

Dans les trois études, la variation moyenne du score HAMA total après 8 semaines de traitement, par rapport aux valeurs de départ, dénotait une amélioration significativement plus marquée (p ? 0,05) dans le groupe oxalate d'escitalopram 10-20 mg que dans le groupe placebo (analyse selon le principe du report en aval de la dernière observation [RADO]) : -9,6 pour l'oxalate d'escitalopram vs -7,7 pour le placebo [étude 4]; -9,2 pour l'oxalate d'escitalopram vs -7,6 pour le placebo [étude 5]; -11,3 pour l'oxalate d'escitalopram vs -7,4 pour le placebo [étude 6]).

Sur le plan de l'efficacité, les résultats ont démontré que les paramètres secondaires concordaient avec le paramètre principal. À 8 semaines, en effet, le score de l'item anxiété psychique de l'échelle HAMA et le score CGI-I total (*Clinical Global Impression of Improvement*) s'étaient améliorés chez les sujets sous oxalate d'escitalopram par rapport aux sujets sous placebo.

Étude 7

Lors d'une autre étude multicentrique comparative avec placebo, l'oxalate d'escitalopram a été administré à raison d'une dose fixe de 5, 10 et 20 mg/jour pendant 12 semaines après une phase préliminaire de 1 semaine où les patients recevaient un placebo à simple insu. Un ISRS actuellement indiqué pour le traitement de l'AG a été inclus à titre d'agent de comparaison actif. Lors de cette comparaison par paires des trois groupes de traitement actif par l'oxalate d'escitalopram, d'un groupe de traitement actif par un ISRS de comparaison et d'un groupe placebo sur une période de 12 semaines, on a observé un avantage significatif selon le paramètre principal, à savoir la variation moyenne du score HAMA total initial selon le principe du RADO pour l'oxalate d'escitalopram à 10 mg et à 20 mg par rapport au placebo (-16,8 pour l'oxalate d'escitalopram à 10 mg vs -14,2 pour le placebo [$p < 0,01$]; -16,4 pour l'oxalate d'escitalopram à 20 mg vs -14,2 pour le placebo [$p < 0,05$]). L'oxalate d'escitalopram à 5 mg et l'ISRS de comparaison étaient supérieurs au placebo sur le plan numérique, mais la différence par rapport au placebo n'était pas statistiquement significative (-15,5 pour l'oxalate d'escitalopram à 5 mg vs -14,2 pour le placebo; -14,7 pour l'ISRS vs -14,2 pour le placebo). Sur le plan de l'efficacité, les résultats ont démontré que les paramètres secondaires concordaient avec le paramètre principal. Ainsi, à 12 semaines, on a observé une amélioration des éléments ci-après chez les sujets sous oxalate d'escitalopram par rapport aux témoins sous placebo : item anxiété de l'échelle HAMA, score CGI-I total, taux de répondeurs selon les échelles HAMA[1] et CGI-I[2,] et score des items vie sociale, vie familiale et vie professionnelle selon l'échelle d'incapacité fonctionnelle de Sheehan.

Étude 8

Lors d'une étude multicentrique au long cours, 373 patients souffrant d'AG qui avaient répondu au traitement par l'oxalate d'escitalopram durant la phase ouverte initiale de 12 semaines ont été randomisés de façon à recevoir à double insu un placebo ou l'oxalate d'escitalopram
(20 mg/jour) pendant au moins 24 semaines (et au plus 76 semaines, selon la date du recrutement). D'un point de vue statistique, les rechutes ont été significativement plus nombreuses ($p \leq 0,001$) dans le groupe placebo (56 %) que dans le groupe oxalate d'escitalopram (19 %).

Trouble obsessionnel-compulsif (TOC)

Étude 9

L'efficacité de l'oxalate d'escitalopram dans le traitement du TOC a été établie lors d'une étude multicentrique, comparative avec placebo et à doses fixes d'une durée de 24 semaines (avec évaluations de l'efficacité après 12 et 24 semaines) dont l'objectif était de comparer l'oxalate d'escitalopram à 10 mg/jour ou à 20 mg/jour avec un placebo sur le plan de l'efficacité chez des patients ambulatoires de 18 à 67 ans qui répondaient aux critères du TOC du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, 4e édition, texte révisé (DSM-IV-TR). Un ISRS actuellement indiqué pour le traitement du TOC a été inclus à titre d'agent de comparaison actif. Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité était la variation moyenne du score total sur l'échelle du TOC de Yale-Brown (Y-BOCS) après 12 semaines de traitement, par rapport aux valeurs initiales.

Au total, 455 patients ambulatoires souffrant du TOC ont reçu 10 mg d'oxalate d'escitalopram (n = 112), 20 mg d'oxalate d'escitalopram (n = 114), l'ISRS de comparaison (n = 116) ou un placebo (n=113). Après 12 semaines, la variation moyenne du score Y-BOCS total

selon le principe du RADO par rapport aux valeurs de départ dénotait une amélioration significativement plus marquée dans les groupes oxalate d'escitalopram à 20 mg/jour et ISRS de comparaison que dans le groupe placebo (p = 0,002 et p = 0,014, respectivement). L'amélioration observée dans le groupe 10 mg/jour était supérieure sur le plan numérique, mais pas sur le plan statistique, à l'amélioration observée dans le groupe placebo (p = 0,052). L'écart moyen par rapport au placebo était de -1,97 et de -3,21 pour l'oxalate d'escitalopram, à 10 mg/jour et à 20 mg/jour respectivement, et de -2,47 pour l'ISRS de comparaison.

Sur le plan de l'efficacité, les résultats ont démontré que les paramètres secondaires concordaient avec le paramètre principal. À 12 semaines, le taux de répondeurs selon l'échelle CGI-I[3] et le score des items vie sociale, vie familiale et vie professionnelle de l'échelle d'incapacité fonctionnelle de Sheehan s'étaient améliorés chez les patients sous oxalate d'escitalopram et les patients recevant l'ISRS de comparaison comparativement aux témoins sous placebo.

Étude 10

Un essai à long terme a démontré l'efficacité de l'oxalate d'escitalopram pour maintenir la réponse au traitement antiobsessionnel chez 322 patients satisfaisant aux critères du TOC du DSM-IV-TR qui avaient répondu à un traitement initial de 16 semaines par l'oxalate d'escitalopram administré en mode ouvert (10 ou 20 mg/jour). Ces patients ont été randomisés de façon à poursuivre leur traitement par l'oxalate d'escitalopram à la même dose ou à recevoir un placebo pendant 24 semaines.

Pendant la phase ouverte, la réponse était définie comme une réduction de ≥ 25 % du score Y-BOCS total par rapport aux valeurs initiales. Les sujets qui ne répondaient pas au traitement étaient retirés de l'étude.

Pendant la phase à double insu, la rechute se définissait, à n'importe quelle visite, comme une augmentation d'au moins 5 points du score Y-BOCS total par rapport au score enregistré au moment de la randomisation ou encore, comme un effet du traitement jugé insatisfaisant par l'investigateur. Les patients qui rechutaient étaient retirés de l'étude. Sur le plan statistique, le nombre de rechutes était significativement plus élevé (p ≤ 0,001) sous placebo (52 %) que sous oxalate d'escitalopram (23 %).

Sur le plan de l'efficacité, les résultats ont démontré que les paramètres secondaires concordaient avec le paramètre principal. Le score CGI-I total et le score des items vie sociale, vie familiale et vie professionnelle de l'échelle d'incapacité fonctionnelle de Sheehan se sont améliorés chez les sujets sous oxalate d'escitalopram par rapport aux sujets sous placebo.

---

[1] HAMA : Dans les études sur l'AG, la réponse correspondait à une amélioration ≥ 50 % du score total.
[2] CGI-I : Dans les études sur l'AG, la réponse correspondait à une « grande amélioration » ou à une « très grande amélioration ».
[3] CGI-I : Dans les études sur le TOC, la réponse correspondait à une « grande amélioration » ou à une « très grande amélioration ».

14.3 Études de disponibilité

Étude équilibrée, randomisée, en aveugle, à deux traitements, deux périodes, deux séquences, à dose unique et croisée, comparant les comprimés d'oxalate d'escitalopram à 20 mg (contenant de

l'oxalate d'escitalopram équivalent à 20 mg d'escitalopram) de Sun Pharma Canada Inc. aux comprimés Cipralex® à 20 mg (contenant de l'oxalate d'escitalopram équivalent à 20 mg d'escitalopram) de Lundbeck Canada Inc. a été menée auprès de 23 sujets humains adultes en bonne santé adultes de sexe masculin en conditions de jeûne.

Escitalopram (1 x 20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test[1]	Référence[2]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
ASC_{0-72} (ng-hr/mL)	731,33 747,53 (21,0)	730,90 755,28 (26,8)	99,8	94,4 – 105,7
$ASC_{0-\infty}$ (ng-hr/mL)	983,00 1016,90(31,2)	998,15 1050,49 (38,8)	98,5	91,77 – 105,7
C_{max} (ng/mL)	23,95 24,17 (18,2)	23,59 23,79 (19,1)	101,6	96.4 – 107.0
T_{max}[3] (h)	4,50 (1,33 – 8,00)	4,50 (1,67 – 8,00)	-	-
$T_{½}$ [4] (h)	37,72 (31,4)	38,24 (30,0)	-	-

[1] Comprimés d'oxalate d'escitalopram 20 mg fabriqué par Sun Pharma Canada Inc.
[2] Cipralex® comprimés de 20 mg, Lundbeck, Canada Inc. et a été acheté au Canada
[3] Calcul basé en fonction d'une estimation des moindres carrés
[4]Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %)

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 1000 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 µM, 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 µM).

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 minime 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 1950 ng/mL. En présence de diazépam, également perfusé par voie i.v., on pouvait augmenter la dose de citalopram perfusé jusqu'à concurrence de 70 mg/kg (6800 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 1950 ng/mL et de 300 ng/mL, respectivement.

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

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

En résumé, le profil d'innocuité de l'escitalopram est semblable à celui du citalopram (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**	**Cmax (nmol/L)**	**ASC0-t (h·nmol/L)**	**Ratio des valeurs de l'ASC chez l'animal et l'humain**			
					10 mg/jour		**20 mg/jour[3]**	
					Cmax	**ASC0-t**	**Cmax**	**ASC0-t**
ESCITALOPRAM								
13 sem. chez le rat (jour 90)	10	M	181	643	2,9x	0,6x	1,4x	0,3x
	40		*1076*	*6552*	*17x*	*5,9x*	*8,2x*	*2,9x*
	120[1]		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[1]		2066	19 609	33x	18x	16x	8,7x
doses multiples chez l'humain[2] (jour 24)	10 mg/jour	les deux	63	1109	-	-	-	-
	20 mg/jour[3]		131	2250				

Étude/ espèce	Dose d'ESC (mg/kg/jour) Voie orale	Sexe	Cmax (nmol/L)	ASC0-t (h·nmol/L)	Ratio des valeurs de l'ASC chez l'animal et l'humain			
					10 mg/jour		20 mg/jour[3]	
					Cmax	ASC0-t	Cmax	ASC0-t
***S*-DCT**								
13 sem. chez le rat (jour 90)	10	M	305	1094	13x	2,2x	6,9x	1,2x
	40		*1383*	*17 843*	*58x*	*36x*	*31x*	*20x*
	120[1]		ind.	ind.	ind.	ind.	ind.	ind.
	10	F	302	739	13x	1,5x	6,9x	0,8x
	40		*734*	*10 232*	*31x*	*21x*	*17x*	*12x*
	120[1]		1585	28 668	66x	59x	36x	32x
doses multiples chez l'humain[2] (jour 24)	10 mg/jour	les deux	24	489	-	-	-	-
	20 mg/jour[3]		44	883				
***S*-DDCT**								
13 sem. chez le rat (jour 90)	10	M	48	367	16x	6,1x	13x	5,0x
	40		*316*	*5123*	*105x*	*85x*	*85x*	*69x*
	120[1]		ind.	ind.	ind.	ind.	ind.	ind.
	10	F	38	315	13x	5,3x	10x	4,3x
	40		*149*	*2510*	*50x*	*42x*	*40x*	*34x*
	120[1]		395	8535	132x	142x	107x	115x
doses multiples chez l'humain[2] (jour 24)	10 mg/jour	les deux	3,0	60	-	-	-	-
	20 mg/jour[3]		3,7	74				

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

[2] n = 17 (10 mg) ou n = 16 (30 mg)

[3] La dose de 20 mg/jour est évaluée d'après la moyenne des résultats obtenus à 10 et à 30 mg/jour. Les nombres en *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 cancérigène chez la souris de lignée NMRI/BOM à des doses quotidiennes de 40 à 240 mg/kg (1,5 an) et chez le rat de lignée COBS WI à des doses quotidiennes de 8 à 80 mg/kg (2 ans), si ce n'est une 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/m², 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 cancérigène.

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 pour la reproduction et le 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^2]). 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 embryo-fœtal, 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^2]).

Dans une autre étude sur la toxicité du citalopram (racémate) (0,8, 3,2 ou 12,8 mg/kg/jour) pour le développement embryo-fœtal 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^2).

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 spermatocytes 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 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI

1. Cipralex® (comprimés d'oxalate d'escitalopram (sous forme d'escitalopram), 5, 10, 15, 20 mg), contrôle de présentation 274368, monographie de produit, Lundbeck Canada Inc., 01 Septembre 2023.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

[Pr]SPC-ESCITALOPRAM
Comprimés d'escitalopram

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **SPC-ESCITALOPRAM** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **SPC-ESCITALOPRAM.**

Mises en garde et précautions importantes

Apparition ou aggravation de problèmes émotifs ou comportementaux :

- Quand vous commencerez à prendre SPC-ESCITALOPRAM 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 SPC-ESCITALOPRAM, 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 SPC-ESCITALOPRAM.
- 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 perçoit une aggravation de votre état, ou
  - s'inquiète d'un changement 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 SPC-ESCITALOPRAM met du temps à agir.

Automutilation ou suicide

- Les antidépresseurs, comme SPC-ESCITALOPRAM, 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.

Pour quoi SPC-ESCITALOPRAM est-il utilisé?

SPC-ESCITALOPRAM est utilisé pour soulager les symptômes de la dépression, de l'anxiété ou du trouble obsessionnel-compulsif (TOC) chez les adultes. Votre professionnel de la santé

continuera de vous évaluer pour déterminer si SPC-ESCITALOPRAM est toujours sûr et efficace pour vous si vous le prenez pendant une longue période.

Comment SPC-ESCITALOPRAM agit-il?

Considéré comme un antidépresseur, SPC-ESCITALOPRAM appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS).

SPC-ESCITALOPRAM agit en augmentant le taux d'une substance chimique appelée « sérotonine » dans le cerveau. 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 dans SPC-ESCITALOPRAM?

Ingrédient médicinal : Oxalate d'escitalopram

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

SPC-ESCITALOPRAM est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

Ne prenez pas SPC-ESCITALOPRAM si :

- vous êtes allergique à l'oxalate d'escitalopram;
- vous êtes allergique à n'importe lequel des autres ingrédients de SPC-ESCITALOPRAM ou à l'un des composants du contenant;
- vous prenez aussi du pimozide, 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 (anomalie de l'activité électrique du cœur) ou vous avez reçu un diagnostic de « syndrome du QT long congénital ».

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre SPC-ESCITALOPRAM, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.
Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez des problèmes cardiaques.
- avez un diabète : SPC-ESCITALOPRAM pourrait compliquer le contrôle de votre taux sanguin de sucre (glycémie).

- avez des problèmes de foie ou de rein.
- avez ou avez déjà eu des crises épileptiques.
- avez ou avez déjà eu des épisodes maniaques ou un diagnostic de trouble bipolaire.
- recevez une électroconvulsivothérapie (électrochocs).
- avez un problème de coagulation ou on vous a dit que vous avez un faible taux de plaquettes.
- avez des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT/QTc (anomalie de l'activité électrique du cœur).
- 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).
- 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.
- prenez d'autres antidépresseurs, des triptans (antimigraineux), du lithium, des opioïdes (pour la douleur ou une dépendance) ou des médicaments contenant du tryptophane.
- avez déjà eu une réaction allergique à un médicament ou à n'importe lequel des ingrédients mentionnés dans ce dépliant.
- avez l'habitude de consommer de l'alcool et/ou des drogues.
- prenez du millepertuis, un produit naturel utilisé pour le traitement de la dépression.

Autres mises en garde à connaître

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

SPC-ESCITALOPRAM 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. SPC-ESCITALOPRAM doit être utilisé avec prudence si vous avez déjà eu des épisodes maniaques/hypomaniaques. Certains patients atteints d'un trouble bipolaire (aussi appelé « dépression maniaque ») peuvent entrer en phase maniaque lorsqu'ils commencent à prendre SPC-ESCITALOPRAM. 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 SPC-ESCITALOPRAM, 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 classe dont fait partie SPC-ESCITALOPRAM peuvent

augmenter le risque de saignements, tels que les saignements de nez, les ecchymoses (bleus), voire des hémorragies mortelles. Ces saignements sont plus probables si vous avez déjà eu des problèmes de coagulation ou si vous prenez d'autres médicaments connus pour agir sur la coagulation.
Demandez à votre 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 SPC-ESCITALOPRAM. Vous ne devez pas prendre SPC-ESCITALOPRAM 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. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez SPC-ESCITALOPRAM, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé. Si vous prenez SPC-ESCITALOPRAM en fin de grossesse, vous pourriez avoir des saignements vaginaux abondants peu de temps après l'accouchement.

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

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

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

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

Allaitement : Si vous allaitez ou pensez le faire, dites-le à votre professionnel de la santé. SPC-ESCITALOPRAM passe dans le lait maternel. On ne sait pas si c'est sécuritaire pour votre bébé. Vous ne devez pas allaiter votre bébé si vous prenez SPC-ESCITALOPRAM 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 : SPC-ESCITALOPRAM exerce sur l'activité électrique du cœur un effet connu sous le nom d'allongement de l'intervalle QT/QTc (anomalie de l'activité électrique du cœur). Le rythme cardiaque peut s'en trouver perturbé (arythmies/dysrythmies) et ainsi entraîner des étourdissements, des palpitations (sensation de battements cardiaques rapides, très forts ou irréguliers), un évanouissement ou un arrêt cardiaque. Ces problèmes sont plus probables chez les patients qui présentent des facteurs de risque, comme une maladie cardiaque ou une crise cardiaque, ou qui prennent certains médicaments pouvant interagir avec l'activité du cœur. Si vous avez des symptômes d'un rythme cardiaque perturbé (fréquence ou rythme cardiaques anormaux), comme des étourdissements, des palpitations (sensation de battements cardiaques rapides, très forts ou irréguliers) ou un évanouissement, vous devez obtenir une aide médicale immédiate.

Toxicité sérotoninergique (aussi connue sous le nom de syndrome sérotoninergique) ou syndrome malin des neuroleptiques : SPC-ESCITALOPRAM 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 SPC-ESCITALOPRAM 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 SPC-ESCITALOPRAM pourrait causer des symptômes de dysfonction sexuelle. Dans certains cas, ces symptômes persistent après l'arrêt du traitement par SPC-ESCITALOPRAM. Si vous avez des symptômes sexuels comme une diminution du désir, de la performance ou de la satisfaction, parlez-en à votre professionnel de la santé.

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

Glaucome à angle fermé : SPC-ESCITALOPRAM peut causer une dilatation de la pupille, ce qui peut déclencher une crise aiguë de glaucome chez le patient dont les angles oculaires sont

étroits. Un examen des yeux avant le début du traitement par SPC-ESCITALOPRAM pourrait vous aider à déterminer si vous risquez de développer un glaucome à angle fermé. Obtenez une aide médicale d'urgence si :

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

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

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

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

Interactions médicamenteuses graves

N'utilisez pas SPC-ESCITALOPRAM si vous :

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

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec SPC-ESCITALOPRAM :

- les médicaments qui traitent les perturbations du rythme cardiaque (antiarythmiques);
- les antipsychotiques 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) pour le traitement de la dépression;

- le lithium pour le traitement d'un trouble de l'humeur;
- le tryptophane comme somnifère ou pour le traitement de l'anxiété;
- la cimétidine pour les problèmes d'acidité;
- les triptans (p. ex., le sumatriptan, le zolmitriptan, le naratriptan) pour la migraine;
- le fluconazole pour le traitement des infections fongiques;
- le kétoconazole pour le traitement des infections fongiques;
- l'itraconazole pour le traitement des infections fongiques;
- la warfarine pour la prévention des caillots sanguins;
- l'oméprazole pour le traitement des problèmes d'estomac;
- les plantes médicinales, telles que le millepertuis;
- certains médicaments pouvant agir sur la coagulation sanguine et augmenter les saignements, tels que les anticoagulants oraux (p. ex. 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 dextrométhorphane.

Évitez de consommer de l'alcool pendant que vous prenez SPC-ESCITALOPRAM.

Comment prendre SPC-ESCITALOPRAM

- Prenez SPC-ESCITALOPRAM exactement comme votre professionnel de la santé vous a dit de le faire.
- Les comprimés de 10 et de 20 mg peuvent être divisés en doses égales comme le recommande votre professionnel de la santé. Pour diviser le comprimé :
  - déposez le comprimé sur une surface plane, la rainure vers le haut;
  - en vous servant de vos index, appliquez une pression égale sur chaque extrémité.
- Avalez le comprimé entier ou une moitié de comprimé avec de l'eau. Ne mâchez pas le comprimé car il a un goût amer.
- Vous pouvez prendre SPC-ESCITALOPRAM avec ou sans nourriture.
- tPrenez SPC-ESCITALOPRAM 1 fois/jour, à la même heure chaque jour.
- Continuez de prendre SPC-ESCITALOPRAM même si vous ne vous sentez pas mieux. Il peut s'écouler plusieurs semaines avant que le médicament agisse, et l'amélioration peut être graduelle.
- Continuez de prendre SPC-ESCITALOPRAM tant que votre professionnel de la santé vous le recommande. N'arrêtez pas de prendre SPC-ESCITALOPRAM soudainement même si vous vous sentez mieux, à moins que votre professionnel de la santé l'exige.
- N'augmentez jamais la dose de SPC-ESCITALOPRAM que votre professionnel de la santé vous a prescrite.
- Suivez toutes les directives de votre professionnel de la santé.

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

Dose oubliée

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SPC-ESCITALOPRAM?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez SPC-ESCITALOPRAM. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Voici ces 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 de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est sévère	**Dans tous les cas**	
PEU FRÉQUENTS			
Réactions allergiques : rougeur, urticaire, démangeaisons, enflure des lèvres, du visage, de la langue, de la gorge, difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflement, éruptions cutanées, ampoules, plaies ou douleurs au niveau de la bouche ou des yeux.			**X**
Réactions allergiques : éruptions cutanées seulement, urticaire seulement.		**X**	
Modification du contrôle du sucre sanguin chez les patients diabétiques : Hypoglycémie (diminution du taux de sucre dans le sang) : étourdissements, manque d'énergie, envie de dormir, maux de tête, tremblement ou transpiration, ou **Hyperglycémie** (augmentation du taux de sucre dans le sang) : plus grande soif, envie d'uriner plus fréquente, faiblesse, confusion, haleine fruitée.		**X**	
Saignements : ecchymoses (bleus) ou saignements de la peau, du nez ou d'autres régions, qui durent plus longtemps que d'habitude.		**X**	
Hallucinations : visions ou sons étranges.		**X**	
Manie : 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.		**X**	
Mouvements incontrôlables du corps ou du visage		**X**	
Incapacité d'uriner		**X**	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est sévère	**Dans tous les cas**	
RARES			
Toxicité sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques : Réaction pouvant entraîner un sentiment d'agitation ou d'impatience, des bouffées de chaleur, des secousses musculaires, des mouvements oculaires involontaires, une transpiration abondante, une température corporelle élevée (> 38° C) ou une rigidité musculaire.			**X**
Faible taux de sodium dans le sang : fatigue, faiblesse, confusion s'accompagnant de douleurs, de raideurs ou d'un manque de coordination musculaires.		**X**	
Glaucome à angle fermé (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.			**X**
TRÈS RARES			
Crises convulsives : perte de conscience s'accompagnant de tremblements incontrôlables.			**X**
Trouble du foie : nausées, vomissements, perte d'appétit avec démangeaisons, jaunissement de la peau ou des yeux et urines foncées.			**X**
Saignements gastrointestinaux : vomissements de sang ou sang dans les selles.			**X**
Apparition ou aggravation de problèmes émotifs ou comportementaux : anxiété, hostilité ou impulsivité. **Acathisie :** sensation d'agitation et incapacité de rester assis ou debout sans bouger.		**X**	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est sévère	**Dans tous les cas**	
Automutilation et suicide : vous pensez à vous faire du mal ou à vous tuer.			**X**
FRÉQUENCE INCONNUE			
Perturbation du rythme cardiaque (fréquence ou rythme cardiaque anormal[e]) **:** étourdissements, palpitations (sensation de battements cardiaques rapides, très forts ou irréguliers), évanouissement.			**X**
Hémorragie post-partum (saignements vaginaux abondants peu de temps après l'accouchement) **:** saignements vaginaux excessifs après l'accouchement.		**X**	
Symptômes après l'arrêt du traitement ou une réduction de la dose : 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.		**X**	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 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.

Entreposage

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

Pour en savoir davantage au sujet de SPC-ESCITALOPRAM

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), ou en téléphonant au 1-866-840-1340.

Le présent dépliant a été rédigé par Sun Pharma Canada Inc.

Brampton, ON L6T 1C1

Dernière révision : Le 13 mars 2026

Toutes les marques sont la propriété de leurs propriétaires respectifs.