Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

[Pr]AG-Citalopram Tablets

Comprimés de citalopram

Pour utilisation par voie orale

10 mg, 20 mg et 40 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate de citalopram)

USP

Antidépresseur

Angita Pharma Inc.
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Date d'approbation:
2026-09-24

Numéro de contrôle : 505165

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	12/2025

Table des matières

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

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 5

1 Indications 5

1.1 Pédiatrie 5

1.2 Gériatrie 5

2 Contre-indications 5

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 6

4 Posologie et administration 6

4.1 Considérations posologiques 6

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 8

4.2.1 Arrêt du traitement 8

4.4 Administration 10

4.5 Dose oubliée 10

5 Surdose 10

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 12

7 Mises en garde et précautions 12

Généralités 12

Cancérogenèse et génotoxicité 12

Appareil cardiovasculaire 12

Conduite de véhicules et utilisation de machines 14

Système endocrinien et métabolisme 14

Système sanguin et lymphatique 14

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique 15

Appareil musculosquelettique 15

Système nerveux 15
Fonction visuelle 16
Fonction psychiatrique 16
Fonction rénale 18
Santé reproductive 19
7.1 Populations particulières 19
7.1.1 Grossesse 19
7.1.2 Allaitement 20
7.1.3 Enfants et adolescents 20
7.1.4 Personnes âgées 21
8 Effets indésirables 21
8.1 Aperçu des effets indésirables 21
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 21
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents 27
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 27
8.3.1 Effets indésirables peu féquents observées au cours des études cliniques - enfants et adolescents 28
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 28
9 Interactions médicamenteuses 29
9.1 Interactions médicamenteuses graves 29
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 29
9.3 Interactions médicament-comportement 33
9.4 Interactions médicament-médicament 33
9.5 Interactions médicament-aliment 38
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 38
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 39
10 Pharmacologie clinique 39
10.1 Mode d'action 39
10.2 Pharmacodynamie 39
10.3 Pharmacocinétique 39
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 41

Partie 2 : Renseignements scientifiques 42

13 Renseignements pharmaceutiques 42

14 Études cliniques 42

14.1 Études cliniques par indication 42

14.2 Études comparatives de biodisponibilité 45

16 Toxicologie non clinique 46

17 Monographies de référence 51

Renseignements destinés aux patient·e·s 52

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

AG-Citalopram Tablets (comprimés de citalopram) est indiqué pour :

- le soulagement des symptômes de la dépression chez les adultes.

Le taux de rechute était significativement plus bas chez les patients recevant les comprimés de citalopram que chez les patients recevant un placebo dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo qui ont été réalisées sur une période de 24 semaines chez des patients qui avaient répondu à 6 ou 8 semaines de traitement symptomatique par des comprimés de citalopram (voir 14.1 Études cliniques par indication). Néanmoins, le médecin qui opte pour un traitement prolongé par AG-Citalopram Tablets doit périodiquement réévaluer l'intérêt du traitement à long terme chez son patient.

1.1 Pédiatrie

Enfants (< 18 ans) : AG-Citalopram Tablets n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir 7 Mises en garde et précautions, Fonction Psychiatrique, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation).

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les résultats des essais cliniques et l'expérience clinique semblent indiquer que l'utilisation 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

- AG-Citalopram Tablets est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au bromhydrate de citalopram ou 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 pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.
- **Inhibiteurs de la monoamine oxydase**

Des réactions graves ont été signalées chez des patients qui recevaient en concomitance un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) et un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou du moclobémide, un IMAO réversible, et chez des patients qui ont commencé à prendre un IMAO peu de temps après avoir mis fin à leur traitement par un ISRS (voir 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Inhibiteurs de la monoamine oxydase). L'administration concomitante d'un ISRS et d'un IMAO a été associée à des réactions indésirables graves, parfois mortelles, notamment : hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome avec risque de fluctuations des signes vitaux, et altération de l'état mental, y compris une agitation extrême progressant vers le delirium et le coma.

Dans certains cas, les symptômes étaient évocateurs d'un syndrome sérotoninergique.

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

- **Pimozide**

Le citalopram ne doit pas être administré en concomitance avec le pimozide, un antipsychotique, car les résultats d'une étude comparative sur le citalopram 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 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Médicaments qui allongent l'intervalle QT).

- **Allongement de l'intervalle QT**

AG-Citalopram Tablets 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, Allongement de l'intervalle QT et torsade de pointes; 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation; 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Médicaments qui allongent l'intervalle QT ; 4 Posologie et administration; et 5 Surdose).

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- Risque accru d'actes d'automutilation, de comportements agressifs à l'égard des autres ainsi que d'idées et de comportements suicidaires lié à l'emploi d'un antidépresseur.
- 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, Fonction Psychiatrique, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

- **Pédiatrie :** AG-Citalopram Tablets n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans. Voir 7 Mises en garde et précautions, Fonction Psychiatrique, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation).
- **Femmes enceintes :** AG-Citalopram Tablets ne doit pas être employé pendant la grossesse à moins que les bienfaits ne l'emportent nettement sur les risques, surtout au troisième trimestre vu les répercussions sur la santé du nouveau-né. Voir 7.1.1 Grossesse.

- **Personnes âgées :** La dose utilisée doit être plus faible. Les patients âgés doivent être informés du risque accru de chute. Les femmes âgées sont exposées à un risque accru d'hyponatrémie et de SIADH. Voir 7.1.4 Personnes âgées.
- **Diminution de la posologie** : Une dose quotidienne initiale plus faible (10 mg) et la dose quotidienne maximale (20 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 inhibiteur de la CYP2C19 en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT.
- **La prudence est de mise chez les patients présentant** :
    - 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 l'escitalopram ne doivent pas être administrés en concomitance.
    - Le médicament doit être évité ou utilisé avec prudence si le patient prend en concomitance :
        - 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.
- **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 sevrage.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes (< 65 ans)

AG-Citalopram Tablets doit être administré 1 fois/jour, le matin ou le soir, avec ou sans nourriture :

- Dose habituelle chez l'adulte : 20 mg/jour, par voie orale.
- Augmentation de la dose : il faut habituellement augmenter la dose à intervalles d'au moins une semaine.
- Dose maximale : 40 mg/jour (au besoin, et si elle est bien tolérée), vu le risque d'allongement de l'intervalle QT.
- Il faut utiliser la plus faible dose efficace et la réévaluer périodiquement.

Traitement d'entretien

L'évaluation des comprimés de citalopram dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo a révélé que l'effet antidépresseur se maintenait pendant des périodes atteignant 24 semaines, après 6 ou 8 semaines de traitement initial (total de 32 semaines) (voir 14.1 Études Cliniques par Indication). Lors de l'étude à doses variables, la vaste majorité des patients recevaient 20 ou 40 mg/jour, tant à 12 qu'à 24 semaines. Le traitement d'entretien doit faire appel à la plus faible dose efficace et le médecin doit réévaluer périodiquement la nécessité de poursuivre le traitement.

Passage d'un IMAO au citalopram ou du citalopram à un IMAO

Il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'interruption d'un traitement par un IMAO et le début d'un traitement par AG-Citalopram Tablets. De même, il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'interruption d'un traitement par AG-Citalopram Tablets et le début d'un traitement par un IMAO (voir 2 Contre-indications, Inhibiteurs de la monoamine oxydase).

4.2.1 Arrêt du traitement

Symptômes de sevrage

Des effets indésirables sont fréquents lors d'une réduction de la dose d'un ISRS ou de l'arrêt du traitement, en particulier si cet arrêt est brutal. Les réactions les plus fréquemment rapportées sont les suivantes : vertiges, troubles sensoriels (notamment les paresthésies, par exemple des sensations de décharge électrique), troubles du sommeil (notamment l'insomnie et les rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements et céphalées. Voir une liste plus complète sous 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Effets indésirables secondaires à l'abandon du traitement (ou à une diminution de la dose).

Habituellement, les symptômes de sevrage surviennent généralement dans les premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais de très rares cas ont été rapportés chez des patients ayant omis une dose par inadvertance.

Le risque d'apparition de ces symptômes peut dépendre de plusieurs facteurs, notamment la durée et la posologie du traitement, ainsi que la vitesse de réduction de la dose.

En général, les symptômes de sevrage sont légers à modérés et disparaissent habituellement en l'espace de deux semaines. Cependant, chez certains patients, ils peuvent être très sévères et persister (de 2 à 3 mois, voire davantage).

Arrêt du traitement par le Citalopram

Le traitement par un ISRS, y compris le citalopram, ne doit PAS être interrompu brusquement, en raison du risque de symptômes de sevrage.

Dans la mesure du possible, le traitement par AG-Citalopram Tablets doit être arrêté progressivement sur une période de plusieurs semaines ou mois.

Les patients doivent être surveiller afin de détecter l'apparition de symptômes de sevrage lors de l'arrêt du traitement ou pendant la réduction de la dose. Si des symptômes intolérables surviennent à la suite d'une diminution de la dose ou lors de l'arrêt du traitement, l'ajustement posologique doit être géré en fonction de la réponse clinique du patient. (Voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Effets indésirables secondaires à l'abandon 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; on devrait donc envisager de prescrire des doses plus faibles et une dose maximale plus faible. On peut envisager une dose de départ de 10 mg/jour, que l'on augmentera progressivement selon les besoins et la tolérabilité. Chez la plupart des sujets âgés, on recommande une dose unique quotidienne de 20 mg par voie orale. Certains patients peuvent répondre à la dose de 10 mg/jour (voir 7.1.4 Personnes âgées). Au besoin, la dose peut être portée à un maximum de 20 mg/jour pour autant que le patient tolère bien l'augmentation. Comme c'est le cas pour d'autres ISRS, la prudence s'impose quand on traite des femmes âgées pouvant être plus vulnérables à des effets indésirables comme l'hyponatrémie et le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). Voir 7. Mises en garde et précautions, Patients diabétiques, Hyponatrémie. Voir aussi 10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées.

- **Insuffisance hépatique**

  En cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, on doit s'en tenir aux doses les plus faibles de l'éventail posologique. On recommande donc d'amorcer le traitement par une dose quotidienne unique de 10 mg. Le clinicien pourra ensuite augmenter cette dose en fonction de la réponse du patient, selon son bon jugement. Chez l'insuffisant hépatique, on recommande une dose maximale de 20 mg/jour (voir 7. Mises en garde et précautions, Insuffisance hépatique). En présence d'une atteinte hépatique sévère, l'utilisation du citalopram commande une prudence encore plus grande.

- **Insuffisance rénale**

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

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

  Si le patient est un métaboliseur lent au niveau de l'isoenzyme CYP2C19, on recommande de lui prescrire une dose quotidienne de 10 mg pendant les 2 premières semaines de traitement. Selon la réponse du patient, cette dose pourra être portée à un maximum de 20 mg/jour (voir 10.3 Pharmacocinétique, Métabolisme). La dose maximale recommandée d'AG-Citalopram Tablets est aussi de 20 mg/jour chez les patients qui reçoivent en concomitance un inhibiteur de la CYP2C19 (p. ex., la cimétidine) à cause du risque d'allongement de l'intervalle QT.

4.4 Administration

AG-Citalopram Tablets doit être administré 1 fois/jour, le matin ou le soir, avec ou sans nourriture.

4.5 Dose oubliée

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

5 Surdose

Lors des essais cliniques sur le citalopram (racémate), on a fait état de surdoses allant jusqu'à 2000 mg, mais aucun de ces cas n'a été mortel. Tous les patients se sont rétablis. Des torsades de pointes ont été signalées après la mise en marché chez des patients qui avaient ingéré des surdoses de comprimés de citalopram (voir 2 Contre-indications; 7 Mises en garde et précautions, Allongement de l'intervalle QT et torsade de pointes; 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation; 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Médicaments qui allongent l'intervalle QT; et 4 Posologie et administration). Lorsqu'elles étaient précisées, ces surdoses étaient de l'ordre de 800 à 1000 mg.

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

Certes, on a signalé des surdosages mortels lors de la prise de citalopram seul, mais dans la majorité des cas, il y avait surdosage concomitant d'autres médicaments. Parmi les surdosages signalés après la commercialisation, certains ont entraîné la mort chez des patients recevant uniquement le citalopram alors que d'autres n'ont pas été mortels malgré l'administration de doses atteignant 5200 mg. Bien que la plupart des patients se soient remis du surdosage sans séquelles, 3 cas mortels *liés à une surdose de citalopram (racémate) seul ont été signalés (doses : 2800 mg, 2880 mg et 3920 mg)*.

Des cas mortels de syndrome sérotoninergique ont été signalés chez des patients qui avaient ingéré des surdoses de moclobémide et de comprimés de citalopram (voir 7 Mises en garde et précautions, Système nerveux).

Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques (SMN). Les concentrations plasmatiques de moclobémide se situaient entre 16 et 90 mg/L (éventail thérapeutique : 1 à 3 mg/L) et celles des comprimés de citalopram, entre 0,3 et 1,7 mg/L (concentration thérapeutique : 0,3 mg/L). C'est donc dire qu'une dose relativement faible de comprimé de citalopram, administrée avec une surdose de moclobémide, comporte un risque important pour le patient.

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

Prise en charge de la Surdose

Dégager les voies respiratoires afin d'assurer une ventilation et une oxygénation appropriées. Un lavage gastrique et l'utilisation de charbon activé doivent être envisagés. Le lavage gastrique doit être effectué le plus tôt possible après l'ingestion de la substance. On recommande de surveiller la fonction cardiaque et les signes vitaux, de soulager les symptômes et de recourir à des mesures générales de soutien. Il n'existe aucun antidote spécifique d'AG-Citalopram Tablets.

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

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

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

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

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de 10 mg, 20 mg, 40 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate de citalopram)	amidon de maïs, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, crospovidone, dioxyde de titane, glycérol, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol 4000 et stéarate de magnésium.

Description

AG-Citalopram Tablets est disponible sous forme de comprimés pelliculés blancs à blanc cassé :

10 mg : Chaque comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, de forme ovale, avec une rainure, porte l'inscription « C » d'un côté et « 10 » de l'autre côté. Disponible en bouteilles de 100 comprimés.

20 mg : Chaque comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, de forme ovale, avec une rainure, porte l'inscription « N » à gauche et « C » à droite de part et d'autre de la rainure d'un côté et « 20 » du côté sans rainure. Disponibles en plaquettes alvéolées de 30 comprimés (3 x 10 comprimés) et en bouteilles de 100 et de 500 comprimés.

40 mg : Chaque comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, de forme ovale, avec une rainure, porte l'inscription « N » à gauche et « C » à droite de part et d'autre de la rainure d'un côté et « 40 » du côté sans rainure. Disponibles en plaquettes alvéolées de 30 comprimés (3 x 10 comprimés) et en bouteilles de 100 comprimés.

7 Mises en garde et précautions

Voir 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Généralités

Arrêt du traitement par le Citalopram

Le traitement par un ISRS, y compris le citalopram, ne doit PAS être arrêté soudainement en raison du risque d'apparition de symptômes de sevrage (voir 4.2.1. Arrêt du traitement).

Cancérogenèse et génotoxicité

Les données obtenues chez les animaux figurent sous 16 Toxicologie non clinique, Cancérogénicité et Génotoxicité.

Appareil cardiovasculaire

Utilisation chez les patients souffrant de troubles cardiaques

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

Lors d'études cliniques, les comprimés de citalopram a entraîné une diminution légère, mais statistiquement significative, de la fréquence cardiaque (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Diminution de la fréquence cardiaque). Par conséquent, la prudence s'impose lorsque le citalopram est administré à des patients dont la fréquence cardiaque est déjà lente.

Allongement de l'intervalle QT et torsade de pointes

Les comprimés de citalopram peuvent entraîner un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT (voir 2 Contre-indications, Allongement de l'intervalles QT; 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation; 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Médicaments qui allongent l'intervalle QT; 4 Posologie et administration; et 5 Surdose).

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

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

- AG-Citalopram Tablets ne doit pas être administré à une dose supérieure à 40 mg/jour.
- Chez les métaboliseurs lents au niveau de la CYP2C19 ou les patients qui prennent de la cimétidine ou un inhibiteur de la CYP2C19 en concomitance, AG-Citalopram Tablets ne doit pas être administré à une dose supérieure à 20 mg/jour.
- Une hypokaliémie et une hypomagnésémie doivent être corrigées avant le début du traitement et faire l'objet d'un dépistage périodique.
- Il est recommandé de surveiller l'ECG chez les patients présentant des facteurs de risque de torsade de pointes, comme une insuffisance cardiaque congestive, un infarctus du

myocarde récent, une bradyarythmie, chez les patients qui prennent en concomitance des médicaments qui allongent l'intervalle QT et chez ceux dont le métabolisme serait altéré, par exemple, les insuffisants hépatiques.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Système endocrinien et métabolisme

Patients diabétiques

Les comprimés de citalopram n'ont pas fait l'objet d'une évaluation systématique chez des diabétiques, puisque le diabète était un critère d'exclusion des études cliniques. Bien que 13 patients aient reçu de l'insuline pendant les études, le nombre est trop faible pour déterminer si les comprimés de citalopram modifient la réponse à l'insuline. De rares cas d'hypoglycémie ont été signalés. Les ISRS peuvent altérer l'équilibre glycémique (hypoglycémie et hyperglycémie) chez un patient diabétique. AG-Citalopram Tablets doit être utilisé avec prudence chez les diabétiques qui prennent de l'insuline ou d'autres antidiabétiques.

Système sanguin et lymphatique

Saignements anormaux

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

Les ISRS/IRSN, dont AG-Citalopram Tablets, peuvent augmenter le risque d'hémorragie post-partum (voir 7.1.1 Grossesse, Complications à la suite d'une exposition aux ISRS vers la fin du troisième trimestre de grossesse).

On doit prévenir les patients du risque d'hémorragie associé à l'usage concomitant d'AG-Citalopram Tablets et d'AINS, d'AAS ou d'autres médicaments ayant des effets sur la coagulation (voir 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Médicaments agissant sur la fonction plaquettaire (par exemple, AINS, AAS et autres anticoagulants). La prudence est conseillée chez les patients ayant des antécédents de troubles hémorragiques ou des facteurs de prédisposition

(comme la thrombocytopénie).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, on a observé une diminution significative de la clairance ainsi qu'une augmentation significative des concentrations plasmatiques et de la demi-vie d'élimination des comprimés de citalopram (voir 10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique). Par conséquent, l'utilisation d'AG-Citalopram Tablets chez les patients présentant une insuffisance hépatique doit être envisagée avec prudence et une réduction de la dose maximale est recommandée (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique).

Appareil musculosquelettique

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 dernier est, semble-t-il, plus élevé en début de traitement, mais on a observé une hausse significative du risque à des stades plus avancés du traitement. On doit donc prendre en compte la possibilité d'une fracture pendant un traitement par AG-Citalopram Tablets. 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 l'arrêt 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 AG-Citalopram Tablets, diminue la densité minérale osseuse, ce qui pourrait poser un problème chez le patient atteint d'ostéoporose ou très vulnérable aux fractures osseuses.

Système nerveux

Crises convulsives

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

Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Des cas de toxicité sérotoninergique, aussi connue sous le nom de syndrome sérotoninergique

ont été signalés avec les comprimés de citalopram, 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 (par exemple 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.

Des cas de syndrome malin des neuroleptiques ont également été rarement rapportés avec les comprimés de citalopram, en particulier lors d'une utilisation associée à des neuroleptiques ou à des antipsychotiques. Les manifestations cliniques du syndrome malin des neuroleptiques se confondent souvent avec celles de l'intoxication sérotoninergique, notamment l'hyperthermie, l'hypertonie, l'altération de l'état mental et l'instabilité végétative. Contrairement à l'intoxication sérotoninergique, les patients atteints du syndrome malin des neuroleptiques peuvent présenter une rigidité musculaire dite « en tuyau de plomb » ainsi qu'une hyporéflexie.

L'usage concomitant d'AG-Citalopram Tablets 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, Inhibiteurs de la monoamine oxydase). AG-Citalopram Tablets doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant un autre médicament sérotoninergique ou un antipsychotique/neuroleptique. Si l'utilisation concomitante d'AG-Citalopram Tablets et d'un autre médicament sérotoninergique et/ou d'un antipsychotique/neuroleptique est cliniquement justifiée, il est recommandé de surveiller attentivement le patient, surtout en début de traitement et à chaque augmentation de dose (voir 9.4 Interactions médicament-médicament). La toxicité sérotoninergique et le SMN peuvent entraîner des conséquences potentiellement mortelles. Si l'on suspecte une toxicité sérotoninergique ou un SMN, l'arrêt du traitement par AG-Citalopram Tablets doit être envisagé.

Fonction visuelle

Glaucome à angle fermé

Comme les autres antidépresseurs, AG-Citalopram Tablets peut causer une mydriase pouvant déclencher un glaucome aigu à angle fermé chez le patient dont les angles oculaires sont étroits. Les professionnels de santé doivent aviser les patients qu'ils doivent consulter immédiatement un médecin s'ils ressentent une douleur oculaire, constatent des troubles de la vision, remarquent un œdème ou si des rougeurs oculaires ou périoculaires surviennent.

Fonction 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

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

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

Les patients qui ont des antécédents d'événements de nature suicidaire, tout comme ceux qui entretiennent des idées suicidaires assez tenaces avant le début du traitement, sont davantage

vulnérables aux idées suicidaires et aux tentatives de suicide et devraient dès lors être surveillés de près pendant le traitement. De plus, le risque de comportement suicidaire pourrait être plus élevé chez les jeunes adultes.

Les patients (ainsi que leurs aidants) doivent être informés de la nécessité de surveiller l'apparition de tels événements et de consulter immédiatement un médecin si ces symptômes se manifestent.

(Voir 7 Mises en garde et précautions, Fonction psychiatrique, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation).

Activation d'accès maniaques ou hypomaniaques

Lors d'études cliniques comparatives avec placebo portant sur les comprimés de citalopram, dont certaines incluaient des patients souffrant de trouble bipolaire, des épisodes de manie ou d'hypomanie ont été signalés chez 0,1 % des 1 027 patients traités par les comprimés de citalopram, comparativement à aucun des 426 patients ayant reçu un placebo. L'apparition d'une manie ou d'une hypomanie a également été rapportée chez une faible proportion de patients atteints de troubles affectifs majeurs traités par d'autres antidépresseurs commercialisés. Si un patient entre dans une phase maniaque, le traitement par AG-Citalopram Tablets doit être interrompu.

À l'instar de tous les médicaments efficaces contre la dépression, AG-Citalopram Tablets doit être utilisé avec prudence en présence d'antécédents de manie. Le trouble dépressif majeur peut être la première manifestation d'un trouble bipolaire. La prise d'antidépresseurs seuls peut augmenter le risque d'épisode maniaque chez les patients atteints de trouble bipolaire. Par conséquent, la décision d'instaurer un traitement symptomatique de la dépression ne doit être prise qu'après une évaluation adéquate du patient visant à déterminer s'il présente un risque de trouble bipolaire.

Électroconvulsivothérapie (ECT)

L'innocuité et l'efficacité de l'usage concomitant de comprimés de citalopram et de l'ECT n'ayant pas été évaluées, il convient donc de faire preuve de prudence.

Fonction rénale

Hyponatrémie

L'hyponatrémie et le SIADH (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) ont été signalés comme des effets indésirables rares associés à l'utilisation des comprimés de citalopram, comme c'est le cas avec d'autres ISRS. La majorité de ces cas ont été observés chez des personnes âgées, certains chez des patients prenant des diurétiques ou présentant une hypovolémie d'une autre origine. Les femmes âgées, en particulier, semblent notamment constituer un groupe à risque.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique ne s'impose en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée. Étant donné que l'on ne dispose d'aucune donnée quant aux effets des comprimés de citalopram sur les paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques chez les patients

atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), AG-Citalopram Tablets doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Santé reproductive

- **Fertilité**

Fertilité masculine

Des études chez l'animal montrent que le citalopram peut modifier la qualité du sperme (voir 16 Toxicologie non clinique, Toxicologie pour la reproduction et le développement, Fertilité). Des études de cas chez l'humain ont révélé que l'effet de certains ISRS sur la qualité du sperme était réversible. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez l'humain.

- **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 Grossesse

L'innocuité des comprimés de citalopram pendant la grossesse n'a pas été établie. Par conséquent, AG-Citalopram Tablets ne doit pas être employé pendant la grossesse, à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits potentiels pour la patiente l'emportent nettement sur les **risques** possibles pour le fœtus (voir 16 Toxicologie non clinique, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

Complications à la suite d'une exposition aux ISRS vers la fin du troisième trimestre de grossesse :

Des cas rapportés après la mise en marché indiquent que quelques nouveau-nés exposés à un ISRS comme les comprimés de citalopram et à d'autres antidépresseurs vers la fin du troisième trimestre ont eu des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, un soutien respiratoire et une alimentation par gavage. Ces complications peuvent survenir dès l'accouchement. Les cas cliniques signalés faisaient état des symptômes suivants: détresse respiratoire, cyanose, apnée, crises convulsives, instabilité de la température corporelle, difficulté à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperréflexie, tremblements, agitation, irritabilité et pleurs constants. Ces caractéristiques sont évocatrices d'un effet toxique direct de l'ISRS ou d'un autre antidépresseur de nouvelle génération ou, possiblement, du syndrome de sevrage du médicament. Il importe de souligner que, dans certains cas, le tableau clinique est compatible avec un syndrome sérotoninergique (voir 7 Mises

en garde et précautions, Toxicité sérotoninergique /Syndrome malin des neuroleptiques [SMN]).

Lorsqu'il prescrit AG-Citalopram Tablets à une patiente enceinte pendant le troisième trimestre, le médecin doit soupeser soigneusement les risques en regard des bienfaits éventuels du traitement.

Risque d'HTAPPN et exposition aux ISRS (dont les comprimés de citalopram)

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

Des données d'observation indiquent un risque accru (moins de 2 fois) d'hémorragie post-partum après une exposition aux ISRS/IRSN dans le mois précédant la naissance (voir 7 Mises en garde et précautions, Saignements anormaux).

Traitement par le Citalopram pendant la grossesse – Effets sur les nouveau-nés

Dans le cadre d'études de reproduction menées chez l'animal, il a été démontré que le citalopram avait des effets indésirables sur le développement embryonnaire/fœtal et postnatal, y compris des effets tératogènes, lorsqu'il était administré à des doses supérieures aux doses thérapeutiques utilisées chez l'humain (voir 16 Toxicologie non clinique, Toxicologie pour la reproduction et le développement). Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte ; par conséquent, le citalopram ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la patiente justifie le risque potentiel pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants (< 18 ans) : AG-Citalopram Tablets n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir 7 Mises en garde et précautions, Fonction Psychiatrique, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Au sein de la population âgée, on recommande des doses plus faibles et une dose maximale plus faible (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées). Lors d'études cliniques précédant la commercialisation, 800 sujets âgés (≥ 65 ans) ont reçu des comprimés de citalopram. Parmi ces patients, 298 étaient âgés de 75 ans ou plus. Lors d'une étude portant sur la pharmacocinétique (n=11, âge de 73 à 90 ans), on a observé une diminution substantielle de la clairance et une prolongation de la demi-vie. Lors d'une étude sur la pharmacocinétique portant sur des doses multiples, on a noté une augmentation d'environ 50 % de l'aire sous la courbe (ASC) et de la demi-vie du *S*-citalopram à l'état d'équilibre chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes (voir 10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées). Lors d'une étude contrôlée par placebo d'une durée de 6 semaines, la dose finale de comprimé de citalopram était de 20 ou 30 mg/jour chez un nombre à peu près identique de sujets. Chez environ 5 % des patients, la dose finale était de 10 mg/jour (voir 14.1 Études cliniques par indication).

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans le cadre d'études cliniques précédant la commercialisation, 3 652 patients ont reçu des comprimés de citalopram pour le traitement de la dépression, dont 66 % de femmes et 34 % d'hommes. L'âge moyen était de 50 ans; 70 % des sujets avaient moins de 60 ans (30 % < 40 ans et 40 % de 40 à 59 ans) et 30 % avaient 60 ans ou plus. Les effets indésirables associés aux comprimés de citalopram sont généralement bénins et transitoires. Ils s'atténuent habituellement au cours de la première ou de la deuxième semaine de traitement.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études 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.

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

Effets indésirables menant à l'arrêt du traitement

Lors d'études cliniques de phase III à court terme (4 à 6 semaines) et comparatives avec placebo, 15,9 % des sujets (163 sur 1 027) traités par des comprimés de citalopram ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Le taux d'abandon dans le groupe placebo était de 7,7 % (33 sur 426).

Les effets indésirables associés à l'arrêt du traitement par les comprimés de citalopram chez 1 % ou plus des patients, et dont la fréquence était au moins le double de celle du groupe placebo, étaient les suivants : nausées (4,1 % vs 0,0 %), insomnie (2,4 % vs 1,2 %), somnolence (2,4 % vs 1,2 %), étourdissements (2,3 % vs 0,7 %), vomissements (1,3 % vs 0,0 %), agitation (1,2 % vs 0,0 %), asthénie (1,1 % vs 0,5 %) et sécheresse de la bouche (1,1 % vs 0,2 %).

Incidence des effets indésirables lors d'études comparatives avec placebo

Le Tableau 2 précise l'incidence des effets indésirables qui sont survenus pendant le traitement chez 1 027 patients déprimés recevant des comprimés de citalopram à des doses variant entre 10 et 80 mg/jour lors d'études comparatives avec placebo dont la durée maximale était de 6 semaines. Les effets présentés dans le tableau 2 sont ceux qui sont survenus chez au moins 2 % des sujets traités par les comprimés de citalopram et dont l'incidence était supérieure à celle observée dans le groupe placebo.Les effets indésirables signalés ont été classés selon la terminologie proposée dans le dictionnaire standard de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

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

Tableau 2 - Effets indésirables survenus pendant le traitement* au cours d'études cliniques comparatives avec placebo

Classification par système et organe / Terme privilégié	Pourcentage de patients signalant	
	Citalopram (n=1027)	Placebo (n=426)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées[1]	20,6	13,4
Sécheresse de la bouche[1]	19,4	12,2
Diarrhée	8,1	5,4
Dyspepsie	4,3	3,5
Vomissements	3,9	2,6
Douleurs abdominales	3,1	2,1
Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration		
Fatigue	5,2	3,1

Classification par système et organe / Terme privilégié	Pourcentage de patients signalant	
	Citalopram (n=1027)	Placebo (n=426)
Fièvre[1]	2,4	0,2
Infections et infestations		
Infection des voies resp. supérieures	5,1	4,7
Rhinite	4,9	3,3
Pharyngite	3,4	2,8
Sinusite[1]	2,4	0,2
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Anorexie[1]	4,2	1,6
Troubles du système nerveux		
Tremblements	8,4	6,3
Troubles psychiatriques		
Somnolence[1]	17,3	9,9
Nervosité	3,6	3,5
Anxiété	3,3	2,1
Agitation[1]	2,4	0,7
Baisse de la libido[1]	2,2	0,2
Troubles rénaux et urinaires		
Troubles mictionnels	2,3	2,1
Troubles du système reproducteur et troubles mammaires		
Troubles de l'éjaculation[1]	6,2	1,1
Impuissance[3]	3,2	0,6
Dysménorrhée[2] (< 50 ans)	2,7	1,6
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Bâillements[1]	2,1	0

Classification par système et organe / Terme privilégié	Pourcentage de patients signalant	
	Citalopram (n=1027)	Placebo (n=426)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Diaphorèse	10,5	8,0

*Les effets indésirables inclus sont ceux qui sont survenus chez au moins 2 % des sujets traités par les comprimés de citalopram et dont l'incidence était plus élevée dans le groupe traité par les comprimés de citalopram que dans le groupe placebo.
[1]Fréquence significativement plus élevée dans le groupe citalopram ($p < 0,05$)
[2]Dénominateur utilisé : femmes seulement (n=623 pour les comprimés de citalopram; n=245 pour le placebo)
[3]Dénominateur utilisé : hommes seulement (n=404 pour les comprimés de citalopram; n=181 pour le placebo)

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

Effets indésirables les plus fréquents

Effets indésirables survenus chez les patients recevant des comprimés de citalopram pendant les études cliniques à court terme comparatives avec placebo et dont l'incidence était d'au moins 10 % : nausées, sécheresse de la bouche, somnolence et diaphorèse (voir le Tableau 2).

Effets indésirables proportionnels à la dose

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

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

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

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

Fluctuations pondérales

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

Diminution de la fréquence cardiaque

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

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

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

Des effets indésirables ont été signalés à l'arrêt du traitement par les comprimés de citalopram (surtout après un arrêt brusque), notamment (liste non exhaustive) : étourdissements, rêves inhabituels, troubles sensoriels (dont, paresthésies et sensation de chocs électriques), agitation ou anxiété, indifférence émotionnelle, difficulté de concentration, céphalées, migraine, tremblements, nausées et/ou vomissements, troubles du sommeil (y compris insomnie et rêves intenses), confusion, diarrhée, palpitations, irritabilité, troubles visuels et diaphorèse ou tout autre symptôme qui pourrait être cliniquement important.

Ces symptômes sont généralement légers ou modérés et disparaissent d'eux-mêmes, mais ils peuvent être sévères et/ou persistants chez certains patients. Des symptômes associés à l'abandon du traitement ont également été signalés avec d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine.

Autres effets indésirables observés pendant l'évaluation des comprimés de citalopram avant la mise en marché

Les effets indésirables énumérés ci-après sont tous les effets indésirables fréquents signalés pendant le développement des comprimés de citalopram (N=3652). Tous les effets signalés sont inclus, sauf ceux déjà énumérés au Tableau 2 et ceux observés chez un seul patient. Bien que les effets signalés sont survenus pendant le traitement par les comprimés de citalopram, celui-ci n'est pas nécessairement en cause. Les effets indésirables fréquents sont classés selon le critère

suivant :

- *fréquents :* effets indésirables qui sont survenus à une ou à plusieurs reprises chez au moins 1 patient sur 100;
- *occasionnels* : effets indésirables qui sont survenus chez moins de 1 patient sur 100, mais chez au moins 1 patient sur 1 000;
- *rares :* effets indésirables qui sont survenus chez moins de 1 patient sur 1 000.

Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration : *Fréquents :* symptômes pseudo-grippaux, trauma non pathologique, douleur. *Occasionnels :* douleur thoracique, œdème, bouffées de chaleur, malaises, frissons. *Rares :* œdème périphérique, mort subite.

Troubles cardiaques : *Fréquents :* hypotension orthostatique, tachycardie. O*ccasionnels :* angine de poitrine, arythmies, bradycardie, insuffisance cardiaque, troubles vasculaires cérébraux, œdème déclive, extrasystoles, bouffées vasomotrices, hypertension, hypotension, infarctus du myocarde, ischémie du myocarde, ischémie périphérique. *Rares :* aggravation de l'hypertension, bloc de branche, arrêt cardiaque, trouble coronarien, anomalie de l'ECG, trouble cardiaque, phlébite, extrasystoles supraventriculaires.

Troubles du système nerveux : *Fréquents :* migraine, paresthésies. *Occasionnels :* démarche anormale, ataxie, convulsions, dysphonie, dystonie, trouble extrapyramidal, hyperkinésie, hypertonie, hypoesthésies, hypokinésie, contractions musculaires involontaires, crampes dans les jambes, névralgie, trouble de l'élocution, syncope, altération du goût, vertiges. *Rares :* anomalie de la coordination, grand mal, hyperesthésies, ptose, perturbation sensorielle, stupeur.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : *Peu fréquents* : maux d'oreille, acouphènes.

Troubles endocriniens : *Rares :* goitre, gynécomastie, hypothyroïdie.

Troubles oculaires : *Fréquents* : accommodation anormale. *Peu fréquent* : conjonctivite, douleur oculaire, mydriase. *Rare* : anomalie de l'œil, kératite, photophobie.

Troubles gastro-intestinaux : *Fréquents :* flatulence. *Occasionnels :* colite, abcès dentaire, dysphagie, éructation, gastrite, gastro-entérite, trouble gastro-intestinal (non précisé), hémorroïdes, ptyalisme, bruxisme, mal de dents. *Rares :* appendicite, œsophagite, ulcère gastrique, reflux gastro-œsophagien, gingivite, stomatite, trouble dentaire, stomatite ulcéreuse.

Troubles du système immunitaire : *Peu fréquents :* réaction allergique, allergies.

Blessure, empoisonnement et complications procédurales : *Rare* : blessure traumatique.

Troubles sanguins et du système lymphatique : *Occasionnels :* anémie, épistaxis, leucocytose, purpura. *Rares :* trouble de la coagulation, hémorragie gingivale, granulocytopénie, hématome, leucopénie, lymphadénopathies, lymphocytose, embolie pulmonaire.

Troubles hépatobiliaires : *Occasionnels :* cholécystite, cholélithiase, augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase, augmentation du taux de SGPT. *Rares :* bilirubinémie, augmentation du taux de SGOT, ictère.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : *Fréquents :* perte d'appétit, perte pondérale, gain

pondéral. *Occasionnels : intolérance à l'alcool,* œdème des jambes, xérophtalmie. *Rares :* déshydratation, œdème, hypoglycémie, hypokaliémie, augmentation du taux de phosphatases alcalines, obésité, soif.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : *Occasionnels :* arthralgie, arthrite, arthrose, dystonie, douleur aux jambes, myasthénie, myalgies. *Rares :* trouble osseux, bursite, ostéoporose, polyarthrite rhumatoïde, atteinte tendineuse.

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes) : *Rare :* cancer du sein chez la femme.

Troubles psychiatriques : *Fréquents :* rêves inhabituels, aggravation de la dépression, amnésie, apathie, confusion, dépression, difficultés de concentration, augmentation de l'appétit, trouble du sommeil, tentative de suicide. *Occasionnels :* anomalie de la pensée, agressivité, idées délirantes, dépersonnalisation, abus de drogues, toxicomanie, labilité émotionnelle, euphorie, hallucinations, augmentation de la libido, accès maniaque, névrose, réaction paranoïde, rêves morbides, psychose, dépression psychotique. *Rares :* réaction catatonique, hystérie, trouble de la personnalité.

Troubles du système reproducteur et troubles mammaires : *Fréquents :* trouble de l'orgasme. *Occasionnels :* aménorrhée, douleur mammaire, lactation non puerpérale, ménorragie, trouble menstruel, trouble pénien, syndrome prémenstruel, trouble prostatique, salpingite, trouble testiculaire, grossesse non désirée, sécheresse vaginale, vaginite. *Rares :* gonflement des seins, hémorragie vaginale.

Infections et infestations : *Occasionnels :* abcès, mycose, infection par herpès simplex, otite moyenne, infection virale. *Rares :* infection bactérienne, candidose, sepsis.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : *Occasionnels :* bronchite, toux, dyspnée, pneumonie. *Rares :* asthme, bronchospasme, exacerbation des expectorations, laryngite, pneumopathie, trouble respiratoire.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : *Fréquents :* prurit, éruption cutanée. *Occasionnels :* acné, alopécie, dermatite, peau sèche, eczéma, photosensibilisation, psoriasis, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculopapuleuse, décoloration de la peau, urticaire. *Rares :* cellulite, hyposudation, hypertrichose, mélanose, prurit anal.

Troubles rénaux et urinaires : *Fréquent :* polyurie. *Occasionnels :* urines anormales, cystite, hématurie, pollakiurie, incontinence urinaire, rétention urinaire, infection urinaire. *Rares :* dysurie, œdème facial, oligurie, néphrolithiase, douleur rénale.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Sans objet

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Autres effets indésirables observés pendant l'évaluation des comprimés de citalopram avant la mise en marché.

8.3.1 Effets indésirables peu féquents observées au cours des études cliniques - enfants et adolescents

Sans objet.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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

Tableau 3 – Effets indésirables déclarés spontanément

Appareil ou système	Effet indésirable
Troubles sanguins et du système lymphatique	Éosinophilie, anémie hémolytique, pancytopénie, thrombocytopénie
Troubles cardiaques	Torsade de pointes, arythmie ventriculaire, arrêt cardiaque, arrêt cardiorespiratoire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, syndrome du QT long, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, mort subite
Troubles endocriniens	Hyperprolactinémie, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Troubles oculaires	Troubles visuels
Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration	Fatigue, aggravation d'une maladie, pyrexie
Troubles digestifs	Hémorragies digestives (y compris rectales), pancréatite, constipation
Troubles hépatobiliaires	Hépatite, anomalies des résultats de l'exploration fonctionnelle du foie
Troubles immunitaires	Réaction anaphylactique, hypersensibilité
Investigations	Diminution des concentrations de médicament, diminution du temps de prothrombine, augmentation des concentrations de médicament, augmentation du temps de prothrombine
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyponatrémie, hypokaliémie
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	Rhabdomyolyse

Appareil ou système	Effet indésirable
Troubles du système nerveux	Acathisie, choréoathétose, dyskinésie, trouble extrapyramidal, trouble moteur, myoclonies, syndrome malin des neuroleptiques, neuropathie, nystagmus, syndrome sérotoninergique, syncope, étourdissements, perturbation de l'attention, perturbation du goût
Affections/états liés à la grossesse ou à l'accouchement ou périnatals	Avortement spontané/mort fœtale
Troubles psychiatriques	Trouble de l'orgasme (femmes), bruxisme, confusion, delirium, hypomanie, crise de panique, instabilité psychomotrice, syndrome de sevrage, rêves inhabituels
Troubles rénaux et urinaires	Insuffisance rénale aiguë
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires	Galactorrhée Femmes : ménométrorragies, hémorragie post-partum* Hommes : priapisme, galactorrhée
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Angiocœdème, ecchymose, nécrolyse épidermique, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité
Troubles vasculaires	Hypotension orthostatique, vasodilatation

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

9 Interactions médicamenteuses

9.1 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

Alcool

Bien que les comprimés de citalopram n'aient pas potentialisé les effets de l'alcool sur la fonction cognitive et le rendement psychomoteur chez des volontaires, l'usage concomitant d'alcool et d'AG-Citalopram Tablets devrait être évité.

Cimétidine

AG-Citalopram Tablets ne doit pas être administré à une dose supérieure à 20 mg/jour chez les patients qui reçoivent de la cimétidine.

Médicaments agissant sur le système nerveux central (SNC)

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

Isoenzymes du cytochrome P450

Au moyen de modèles *in vitro* de microsomes hépatiques humains, on a démontré que la biotransformation du citalopram en déméthyl-citalopram dépend à la fois des isoenzymes CYP2C19 et CYP3A4 et, dans une moindre mesure, de l'isoenzyme CYP2D6. Des études ont également révélé que le citalopram entraîne une faible inhibition des isoenzymes CYP2D6 et CYP2C19 de même qu'une inhibition faible, voire négligeable, des isoenzymes CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 et CYP2E1. Bien que le citalopram risque peu d'être associé à des interactions médicamenteuses cliniquement significatives, la prudence est de rigueur lorsque le patient sous citalopram prend d'autres médicaments métabolisés principalement par la CYP2D6 et assortis d'un index thérapeutique étroit.

Une étude *in vitro* au moyen de microsomes hépatiques humains a démontré que le kétoconazole et l'oméprazole avaient ralenti la formation du déméthyl-citalopram, métabolite du citalopram, de 45 à 60 % et de 75 à 85 %, respectivement, par rapport aux valeurs observées chez les témoins. Comme nous n'avons pas de données tirées d'études cliniques axées sur la pharmacocinétique et portant sur des doses multiples, on doit envisager le risque de diminution de la clairance d'AG-Citalopram Tablets lorsqu'il est administré en concomitance avec un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, itraconazole, fluconazole ou érythromycine) ou un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19 (par exemple, oméprazole, esoméprazole, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidine).

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

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

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

Médicaments agissant sur la fonction plaquettaire (par exemple, AINS, AAS et autres anticoagulants)

La libération plaquettaire de sérotonine joue un rôle important dans l'hémostase. Les études

épidémiologiques (études cas/témoins et études de cohortes) qui ont mis en évidence un lien entre la prise de psychotropes nuisant au recaptage de la sérotonine et la survenue d'hémorragies digestives hautes ont aussi montré que l'emploi concomitant d'un AINS, d'AAS ou d'autres anticoagulants pouvait accroître le risque hémorragique.

On a observé une modification des effets anticoagulants, y compris une augmentation des saignements, lorsqu'un ISRS ou un IRSN était administré en même temps que la warfarine. Aussi doit-on surveiller de près les patients sous warfarine qui débutent ou cessent un traitement par AG-Citalopram Tablets (voir 7 Mises en garde et précautions, Saignements anormaux).

Médicaments qui allongent l'intervalle QT

Il est recommandé de surveiller l'ECG si AG-Citalopram Tablets est administré en concomitance avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir 2 Contre-indications, Allongement de l'intervalle QT; 7 Mises en garde et précautions, Allongement de l'intervalle QT et torsade de pointes; 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation; 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Cimétidine et Isoenzymes du cytochrome P450; et 4 Posologie et administration).

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT/QTc :

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

- antiarythmiques de classe IA (par exemple, procaïnamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide);
- antiarythmiques de classe IC (p. ex., propafénone);
- antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (p. ex., fluoxétine, venlafaxine), y compris des antidépresseurs tricycliques/tétracycliques (p. ex., amitriptyline, imipramine, maprotiline);
- opioïdes (p. ex., méthadone);
- macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télithromycine, tacrolimus);
- quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- antipaludiques (p. ex., quinine, chloroquine);
- antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- dompéridone; antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT)3 (p. ex., ondansétron);
- inhibiteurs de tyrosine kinases (p. ex., sunitinib, nilotinib, lapatinib);
- inhibiteurs des histone désacétylases (p. ex., vorinostat);
- agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol).

L'usage du citalopram doit être considéré minutieusement chez le patient qui prend des médicaments pouvant perturber les taux d'électrolytes (voir 7 Mises en garde et précautions, Hyponatrémie), par exemple :

- diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques et diurétiques apparentés;
- laxatifs et lavements;
- amphotéricine B;
- corticostéroïdes à forte dose.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase

L'administration concomitante d'un ISRS et d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) a été associée à des réactions indésirables graves, parfois mortelles, notamment : hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, et altération de l'état mental, y compris une agitation extrême progressant vers le 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 AG-Citalopram Tablets en association avec un IMAO (y compris le linézolide, 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 le citalopram. De même, un délai d'au moins 14 jours après l'arrêt d'un traitement par AG-Citalopram Tablets doit s'écouler avant le début d'un traitement par un IMAO (voir 2 Contre-indications, Inhibiteurs de la monoamine oxydase).

Agents sérotoninergiques

Vu le mode d'action du citalopram et le risque de syndrome sérotoninergique, on conseille la prudence lors de la prise d'AG-Citalopram Tablets en concomitance avec d'autres agents pouvant agir sur les voies sérotoninergiques, tels que le tryptophane, les triptans, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, le lithium, le millepertuis, le dextrométhorphane, 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, Toxicité sérotoninergique /syndrome malin des neuroleptiques [SMN]). L'utilisation concomitante d'AG-Citalopram Tablets et d'IMAO (y compris le linézolide et le bleu de méthylène) est contre-indiquée (voir 2 Contre-indications, Inhibiteurs de la monoamine oxydase).

Triptans (agonistes de la $5HT_1$)

On a signalé des cas de syndrome sérotoninergique mettant en jeu la vie du patient lors de l'emploi concomitant d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et de triptans. Si des motifs cliniques justifient la prise concomitante d'AG-Citalopram Tablets et d'un triptan, on recommande une étroite surveillance du patient, surtout en début de traitement et lors des augmentations de dose (voir 7 Mises en garde et précautions, Toxicité sérotoninergique

/syndrome malin des neuroleptiques [SMN]).

Escitalopram

AG-Citalopram Tablets est un racémate formé de *R*-citalopram et de *S*-citalopram; ce dernier étant l'isomère actif. L'escitalopram étant l'isomère actif du citalopram racémique (AG-Citalopram Tablets), ces deux médicaments ne doivent pas être pris simultanément.

Autres médicaments

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

9.3 Interactions médicament-comportement

Voir 7 Mises en garde et précautions, Fonction psychiatrique, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau 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.

Les études décrites dans la présente section ont été réalisées chez de jeunes volontaires en bonne santé, des hommes pour la plupart.

En outre, certaines études, notamment celles qui portaient sur les interactions avec le métoprolol, la warfarine, la digoxine, l'imipramine et la lévomépromazine, utilisaient une dose unique de ces médicaments, alors que les comprimés de citalopram étaient administrés à plusieurs reprises afin d'atteindre un état d'équilibre. Nous n'avons donc pas de données recueillies chez des patients qui recevaient ces médicaments de façon continue à des doses thérapeutiques.

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
carbamazépine	EC	La carbamazépine, dont la dose a été portée à 400 mg/jour, a été administrée seule pendant 21 jours, puis en concomitance avec les comprimés de citalopram (40 mg/jour) pendant 14 autres jours. Les comprimés de citalopram n'ont pas modifié les concentrations plasmatiques de carbamazépine, un 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 d'AG-Citalopram Tablets sous l'effet de l'administration de la carbamazépine doit être envisagé si les deux médicaments sont administrés en concomitance.
cimétidine	EC	Les comprimés de citalopram ont été administré à raison de 40 mg/jour pendant 29 jours. Au cours des 8 derniers jours de traitement, la cimétidine (400 mg, 2 fois/jour) a été ajoutée. En présence de cimétidine, un puissant inhibiteur des enzymes du cytochrome P450 hépatique (inhibiteurs des CYP2D6, 3A4 et 1A2), la C_{max} et l'ASC des comprimés de citalopram ont augmenté respectivement de 39 % et 41 %.	La prudence s'impose lorsque de fortes doses d'AG-Citalopram Tablets et de cimétidine sont administrées simultanément. **La dose maximale recommandée d'AG-Citalopram Tablets est de 20 mg/jour chez le patient qui prend de la cimétidine en concomitance.**
escitalopram	T	L'escitalopram est l'isomère actif du citalopram racémique (AG-Citalopram Tablets).	On ne doit pas prendre ces deux médicaments en concomitance.
digoxine	EC	L'administration des comprimés de citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours) a permis d'établir l'absence d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la digoxine (dose unique de 1 mg), mais les concentrations sériques des comprimés de citalopram étaient légèrement plus faibles en présence de digoxine.	

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
imipramine/ désipramine	EC	L'administration concomitante de comprimés de citalopram (40 mg/jour pendant 10 jours) et d'imipramine, un antidépresseur tricyclique (dose unique de 100 mg), n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament. Cependant, en présence des comprimés de citalopram, la concentration de désipramine, le métabolite de l'imipramine, a augmenté d'environ 50 % et sa demi-vie a été prolongée. Les résultats indiquent que les comprimés de citalopram ne font pas obstacle à la déméthylation de l'imipramine en désipramine, mais il inhibe le métabolisme de la désipramine en son métabolite 2-hydroxy. L'imipramine et la désipramine sont des substrats de la CYP2D6.	On ignore la portée clinique de cette observation. L'administration concomitante d'AG-Citalopram Tablets et d'imipramine/de désipramine commande la prudence.
kétoconazole	EC	L'administration concomitante de comprimés de citalopram (dose unique de 40 mg) et de kétoconazole (dose unique de 200 mg), puissant inhibiteur de la CYP3A4, a abaissé de 21 % la C_{max} du kétoconazole, mais n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques des comprimés de citalopram.	

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
lévomépromazine	EC	L'administration concomitante de comprimés de citalopram (40 mg/jour pendant 10 jours) et de lévomépromazine (dose unique de 50 mg), inhibiteur de la CYP2D6, n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.	
lithium	EC	L'administration concomitante de comprimés de citalopram (40 mg/jour pendant 10 jours) et de lithium (30 mmol/jour pendant 5 jours) n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.	Cependant, comme le lithium peut augmenter la neurotransmission sérotoninergique, l'administration concomitante de ces deux médicaments commande la prudence.
métoprolol	EC	L'administration concomitante de comprimés de citalopram (40 mg/jour pendant 22 jours) et de métoprolol, un bêta-bloquant (dose unique de 150 mg), a doublé les concentrations plasmatiques de métoprolol. Cependant, l'effet du métoprolol, substrat de la CYP2D6, sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque n'a pas été modifié.	
oméprazole	EC	Inhibiteur de la CYP2C19	L'administration concomitante d'oméprazole (30 mg 1 fois/jour pendant 6 jour), inhibiteur de la CYP2C19, et d'escitalopram (dose unique de 20 mg le 5e jour) a augmenté l'ASC et la C_{max} de l'escitalopram d'environ 50 % et 10 %, respectivement. Chez le patient qui prend un inhibiteur de la CYP2C19 en concomitance, la dose maximale recommandée d'AG-

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			Citalopram Tablets est de 20 mg/jour à cause du risque d'allongement de l'intervalle QT.
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, un antipsychotique, administrée en concomitance avec une dose de 40 mg de comprimé de citalopram administrée 1 fois/jour pendant 11 jours a été associée à une augmentation moyenne d'environ 12 msec 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, qui ne s'accompagnait pas d'une interaction pharmacocinétique significative sur le plan clinique.	L'utilisation concomitante d'AG-Citalopram Tablets et de pimozide est contre-indiquée (voir 2 Contre-indications, Pimozide).
ritonavir (Substrat de la CYP3A4)	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de ritonavir (600 mg), substrat et puissant inhibiteur de la CYP3A4, et d'escitalopram (20 mg) n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.	

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
théophylline	EC	L'administration concomitante de comprimés de citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours) et de théophylline, substrat de la CYP1A2 (dose unique de 300 mg), n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de la théophylline.	
triazolam	EC	L'administration concomitante de comprimés de citalopram (progression posologique vers 40 mg/jour pendant 28 jours) et de triazolam, substrat de la CYP3A4 (dose unique de 0,25 mg), n'a pas modifié significativement les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.	
warfarine	EC	L'administration de comprimés de citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours) a permis d'établir l'absence d'effet sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie (temps de prothrombine) d'une dose unique de 25 mg de warfarine, substrat des CYP3A4 et CYP2C9.	

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Bien qu'il soit possible, en théorie, que des interactions pharmacocinétiques découlent de la prise du citalopram et de la consommation concomitante de jus de pamplemousse, la survenue d'une telle interaction est considérée comme improbable (voir 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Isoenzymes du cytochrome P450).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-examens 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

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

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

10.2 Pharmacodynamie

Le citalopram ne montre aucune affinité, ou alors une affinité très faible, pour un grand nombre de récepteurs, notamment les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} et 5-HT_2, les récepteurs dopaminergiques D_1 et D_2, les récepteurs adrénergiques α_1, α_2 et β, les récepteurs histaminergiques H_1, les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine ainsi que les récepteurs des benzodiazépines, de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et des opiacés.

Comme les autres ISRS, le citalopram peut augmenter la prolactinémie, effet qui découle de la la stimulation de la prolactine par la sérotonine (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation).

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du Citalopram chez des hommes sains volontaires

	Cmax (nmoL/L)	Tmax (hr)	$t_{½}$ (h)	$SCC_{0-\infty}$ (nmol/L*hr)	CL (L/min)	Vd_{β} (L/kg)
Moyenne	122	4	37	5118	0,33	12,3

Absorption

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

Distribution

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

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

Métabolisme

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

Des études *in vitro* indiquent que la biotransformation du citalopram en déméthylcitalopram dépend à la fois des isoenzymes CYP2C19 et CYP3A4 et, dans une moindre mesure, de l'isoenzyme CYP2D6. Une dose initiale de 10 mg est recommandée chez les métaboliseurs lents au niveau de la CYP2C19 (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Métaboliseurs lents au niveau de la CYP2C19).

Élimination

La demi-vie d'élimination ($t_{½\beta}$) du citalopram est d'environ 37 heures (extrêmes : 30 et 42 heures), ce qui autorise la recommandation d'une seule prise quotidienne. La clairance plasmatique systémique (Cls) du citalopram est de 0,33 L/min. Le citalopram est principalement éliminé par le foie (85 %) et, dans une moindre mesure, par les reins. Environ 12 % (extrêmes : 6 et 21 %) de la dose quotidienne sont excrétés dans les urines sous forme de citalopram inchangé.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents :** AG-Citalopram Tablets n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir 1.1 Pédiatrie).
- **Personnes âgées :** Des sujets âgés (4 hommes et 7 femmes, âgés de 73 à 90 ans) ont reçu une dose de 20 mg/jour de citalopram pendant 3 à 4 semaines. Chez ces sujets âgés, on a observé des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre élevées (106 ng/mL), une demi-vie prolongée (1,5 à 3,75 jours) et une diminution de la clairance (0,08 à 0,3 L/min). L'élévation des concentrations plasmatiques de citalopram est survenue à un âge plus bas

chez la femme que chez l'homme. Au sein de cette population de patients, on recommande des doses plus faibles et une dose maximale plus faible de citalopram (voir 7.1.4 Personnes âgées; et 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées).

- **Insuffisance hépatique :** Les paramètres pharmacocinétiques du citalopram ont été comparés chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique (3 femmes et 6 hommes, âgés de 41 à 60 ans) et chez 12 volontaires de sexe masculin en bonne santé (âgés de 21 à 43 ans). Chez les insuffisants hépatiques, on a observé une demi-vie du citalopram environ 2 fois plus longue (83 heures vs 37 heures), une augmentation de 61 % des concentrations de citalopram à l'état d'équilibre et une diminution de 37 % de la clairance du citalopram administré par voie orale. Ainsi, en présence d'insuffisance hépatique, on doit utiliser le citalopram avec prudence et prescrire une dose maximale plus faible (voir 7 Mises en garde et précautions, Insuffisance hépatique et 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique).
- **Insuffisance rénale :** Chez des patients qui présentaient une insuffisance rénale légère ou modérée (4 femmes et 3 hommes, âgés de 30 à 55 ans), le citalopram a été éliminé plus lentement que chez 12 volontaires de sexe masculin en bonne santé (âgés de 21 à 43 ans), la demi-vie étant de 49 heures vs 37 heures. Cependant, une insuffisance rénale légère ou modérée n'a pas eu d'influence marquée sur la cinétique du citalopram. À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune donnée sur le traitement prolongé par le citalopram en présence d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <20 mL/min).

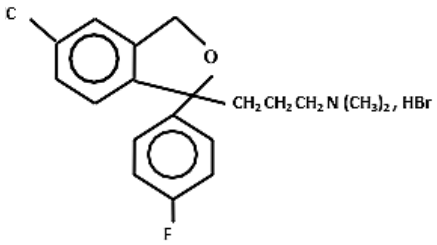
11 Conservation, stabilité et mise au rebut

AG-Citalopram Tablets doit être conservé dans un endroit sec, à la température ambiante, entre 15-30 °C.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses :	Bromhydrate de citalopram
Nom chimique :	Bromhydrate de (RS)-1-[3(diméthylamino)propyl]-1-(p-fluorophényl)-5-phtalancarbonitrile
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{20}H_{22}BrFN_2O$ 405, 30 g/mol
Formule structurelle :	

Propriétés physicochimiques :

Description :	Poudre cristalline, blanche à blanc cassé, ne présentant qu'une légère odeur
Point de fusion :	185 °C à 188 °C
pH :	5,5 à 6,5 (0,5 % P/V dans l'eau)
pKa :	9,5 (microtitrage)
Solubilité :	Eau (peu soluble) Éthanol (soluble) Chloroforme (librement soluble) Éther diéthylique (très légèrement soluble)
Coefficient de partage :	Log P (octanol/tampon phosphate de pH 7,4) –1,57

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Soulagement des symptômes de la dépression

Tableau 6 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur le traitement de la dépression

Nº de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe
91206	Étude multicentrique en double aveugle, contrôlée contre placebo, à dose fixe chez des patients externes atteints de dépression modérée à sévère	10, 20, 40, or 60 g/jour ou placebo Orale 6 semaines	129 à 131 par groupe	18-65 ans	Homme/ Femme
85A	Étude en double aveugle, contrôlée par placebo, à dose flexible, randomisée, en groupes parallèles (2 bras)	dose initiale : 20 mg/jour, pourrait être titrée à la dose maximale tolérée ou une dose maximale de 80 mg/jour Orale 4 semaines	83 à 87 par groupe	18-65 ans	Homme ou Femme ménopausée ou chirurgica-lement stérilisée
89303	Étude en double aveugle, contrôlée par placebo, à dose fixe, randomisée, en groupes parallèles (3 bras)	20 ou 40 mg/jour, ou placebo Orale 6 semaines	64 à 70 par groupe	19-72 ans	Homme/ Femme
89306	Étude randomisée à dose fixe en double aveugle, contrôlée par placebo	20 ou 40 mg/jour ou placebo Orale 6 semaines	88 à 97 par groupe	17-76 ans	Homme/ Femme
86141	Étude en double aveugle, contrôlée par placebo, à dose flexible, randomisée, en groupes parallèles (2 bras)	10-30mg ou placebo Orale 6 semaines	Comprimés de citalopram n=98 Placebo n=51	≥65 ans	Homme/ Femme

L'efficacité des comprimés de citalopram dans le traitement de la dépression a été établie dans 5 études comparatives avec placebo chez des patients souffrant de dépression majeure selon les critères du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM-III ou du DSM-III-

R). La réponse au traitement a été évaluée selon les résultats obtenus sur l'échelle de dépression de Hamilton (HAMD) et/ou l'échelle de dépression de Montgomery-Åsberg (MADRS), ainsi que l'échelle d'impression globale clinique CGI (*Clinical Global Impression*). Sur les échelles HAMD et MADRS, on évaluait le score total, certains items individuels et le pourcentage de répondeurs (la réponse se définissait comme une baisse du score total d'au moins 50 % par rapport aux valeurs de départ sur les échelles HAMD/MADRS).

Dans le cadre d'une étude (Étude #91206) à doses fixes d'une durée de 6 semaines dont l'objectif était de déterminer le lien entre la dose et la réponse, les patients ont reçu des comprimés de citalopram à 10, 20, 40 ou 60 mg/jour ou un placebo (n=129 à 131 par groupe). Chez les patients recevant 40 et 60 mg/jour, on a augmenté la dose graduellement sur une période de 4 et 8 jours respectivement. L'étude a révélé que les doses de 40 et 60 mg/jour étaient significativement plus efficaces que le placebo, mais la dose de 60 mg/jour ne s'est pas avérée plus efficace que la dose de 40 mg/jour. On n'a pas observé de différence statistiquement significative entre les doses plus faibles et le placebo, sauf dans les résultats obtenus sur l'échelle MADRS; sur cette échelle, le pourcentage de répondeurs était significativement plus élevé dans les groupes ayant reçus les comprimés de citalopram que dans le groupe placebo.

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

Dans une étude (Étude #89303) à doses fixes d'une durée de 6 semaines, les patients ont reçu des comprimés de citalopram à 20 ou 40 mg/jour, ou un placebo (n=64 à 70 par groupe). Chez les patients recevant les comprimés de citalopram à 40 mg/jour, on a noté une amélioration significativement plus marquée que chez les patients recevant un placebo. La différence entre la dose la plus faible des comprimés de citalopram et le placebo n'était pas significative.

Dans le cadre d'une autre étude (Étude #89306) à doses fixes d'une durée de 6 semaines, les patients ont reçu des comprimés de citalopram à 20 ou 40 mg/jour, ou un placebo (n=88 à 97 par groupe). Bien que l'amélioration observée ait été légèrement plus marquée chez les patients du groupe recevant les comprimés de citalopram que chez ceux du groupe placebo, les différences entre les groupes recevant un traitement actif et le groupe témoin n'ont pas atteint le seuil de significativité statistique en raison d'un taux élevé de réponse obtenu dans le groupe placebo, c'est-à-dire d'une amélioration substantielle au sein de ce groupe.

On a réalisé une étude (Étude #86141) à doses variables d'une durée de 6 semaines chez des sujets déprimés âgés (l'âge moyen des hommes et des femmes était respectivement de 75 et 77 ans) afin de déterminer l'effet antidépresseur et l'innocuité des comprimés de citalopram au

sein de ce sous-groupe. Le nombre de patients recevant les comprimés de citalopram était de 98 et le nombre de patients recevant un placebo, de 51. En vertu du protocole, les patients pouvaient être inclus dans l'étude malgré un score de départ sur l'échelle HAMD plus bas que le score généralement admis (≥ 18 dans les études cliniques). Cependant, seul un faible pourcentage de patients avait un score sur l'échelle HAMD inférieur à 18 au départ. La dose de comprimé de citalopram est passée de 10 mg/jour au départ à un maximum de 30 mg/jour. Chez les patients recevant les comprimés de citalopram, comparativement aux patients recevant un placebo, on a enregistré une amélioration significativement plus marquée. La dose finale de comprimé de citalopram se chiffrait à 10, 20 et 30 mg/jour chez 5 %, 51 % et 44 % des patients, respectivement.

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

14.2 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité comparative ouverte, croisée, randomisée, à dose unique, à deux traitements, à deux périodes et à deux séquences des comprimés PrAG-Citalopram Tablets à 40 mg (Angita Pharma Inc.) et des comprimés Celexa^{MC} à 40 mg (Forest Pharmaceuticals Inc., filiale de Forest Laboratories Inc.) a été menée auprès de sujets adultes en bonne santé et à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité obtenues chez les 23 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

Citalopram (1 x 40 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test[1]	Référence[2]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_{0-72h} (ng.h/mL)	1727,64 1772,95 (24,15)	1665,00 1728,47 (28,51)	103,7	97,6 – 110,2
ASC_I (ng.h/mL)	2763,89 2911,29 (33,31)	2655,65 2646,76 (47,48)	104,1	97,4 – 111,2
C_{max} (ng/mL)	54,16 55,69 (24,72)	53,82 55,59 (27,53)	100,6	94,0 – 107,8
T_{max}[3] (h)	4,50 (2,50 – 16,00)	4,25 (2,00 – 5,50)		
$T_{½}$[4] (h)	51,11 (31,85)	58,54 (39,65)		

[1] AG-Citalopram Tablets (citalopram sous forme de bromhydrate de citalopram), comprimés à 40 mg (Angita Pharma Inc.)
[2] Celexa (citalopram sous forme de bromhydrate de citalopram), comprimés à 40 mg (Forest Pharmaceuticals Inc, une filiale de Forest Laboratories, Inc.)
[3] Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement
[4] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

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

Tableau 7 - DL_{50} chez la souris et le rat (mg/kg de poids corporel)

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

On a effectué plusieurs études chez le chien pour évaluer les effets toxiques éventuels de doses uniques de citalopram sur l'appareil cardiovasculaire. Au cours de ces études, aucun signe de cardiotoxicité n'a été mis en évidence, mais des convulsions tonicocloniques ont été observées après l'administration par voie orale de 20 à 40 mg/kg et après une perfusion intraveineuse lente de 20 à 24 mg/kg. La concentration plasmatique critique pour les convulsions a été établie à environ 1950 ng/mL.

Effets cardiovasculaires

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

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

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

Convulsions, arythmies et décès chez le chien

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

Les études ont montré que, chez le chien, :

- la perfusion par voie intraveineuse (i.v.) de citalopram dosé à 20 mg/kg a entraîné 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).

Des convulsions et des décès sont aussi survenus lorsque les concentrations plasmatiques de citalopram excédaient 1950 ng/mL après l'administration par voie orale.

- la perfusion par voie i.v. de didéméthylcitalopram dosé entre 5 et 22 mg/kg a causé un allongement de l'intervalle QT. À la dose de 5 mg/kg correspondaient des concentrations sanguines de 300 ng/mL du métabolite. L'allongement de l'intervalle QT était proportionnel à la dose.
- lorsqu'on a perfusé simultanément du citalopram dosé à 20 mg/kg et du didéméthylcitalopram dosé à 5 mg/kg (en présence de diazépam pour éviter les convulsions), 5 chiens sur 9 sont morts d'une fibrillation ventriculaire. À ces doses correspondaient des concentrations plasmatiques de citalopram et de didéméthylcitalopram de 1950 ng/mL et de 300 ng/mL, respectivement.

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

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

Toxicité chronique

On a effectué des études de toxicité comportant notamment l'administration quotidienne de citalopram pendant une période maximale de 26 semaines chez la souris et de 52 semaines chez le rat et le chien. Dans les études sur l'innocuité à long terme du médicament, la surveillance des concentrations plasmatiques a permis d'établir que les animaux avaient été exposés à des concentrations moyennes de citalopram atteignant environ 1200 ng/mL (chien et rat) et 2900 ng/mL (souris) ainsi qu'à des concentrations substantielles de déméthyl-citalopram (jusqu'à environ 1800 ng/mL [rats], 600 ng/mL [chien] et 1150 ng/mL [souris]) et de didéméthyl-citalopram (jusqu'à environ 650 ng/mL [rat], 600 ng/mL [chien] et 300 ng/mL [souris]). En plus de troubles fonctionnels et comportementaux caractéristiques d'une stimulation exagérée de la 5-HT (p. ex., hyperactivité, tremblements, rigidité de la queue, mydriase, consommation moindre de nourriture et gain pondéral moindre), deux effets liés au traitement – l'infiltration lipidique du foie et l'induction d'une lipoïdose (vacuolisation des lymphocytes) – ont été mis en évidence chez les rongeurs. Les deux effets étaient réversibles. En outre, une dégénérescence rétinienne et une atrophie testiculaire ont été mises en évidence chez le rat.

Toxicocinétique

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

études.

Espèce	Étude	Dose mg/kg	CT[a] ng/mL	DCT[b] ng/mL	DDCT[c] ng/mL
Rat[d]	Toxicité, p.o. 12 mois (nourriture)	32	mâles 330 femelles 334	474 391	246 204
		60	mâles 690 femelles 826	989 862	497 290
		120	mâles 1163 femelles 1286	1947 1655	758 577
Chien[e]	Toxicité, p.o. 12 mois (capsules)	1	19	22	95
		3	350	170	314
		8	1218	586	574
Humain	Doses multiples, p.o., 6 semaines	0,3	39	13	3,7
		0,6	83	28	5,2
		0,9	121	41	6,3

a : citalopram; b : déméthylcitalopram; c : didéméthylcitalopram; d : valeur moyenne à 52 semaines;
e : 2 heures après la dose – semaine 52 (groupes recevant 1 et 3 mg/kg), semaine 57 (groupe recevant 8 mg/kg)

Les données indiquent que les concentrations plasmatiques de citalopram ainsi que celles du métabolite déméthylé sont considérablement plus élevées chez l'animal que chez l'humain. La dose approximative de 0,9 mg/kg chez l'humain correspond à une dose de 60 mg/jour, et la dose de 0,6 mg/kg correspond à la dose maximale actuellement recommandée en clinique (40 mg/kg). Les concentrations plasmatiques de la molécule mère, observées chez les rats et les chiens aux doses maximales, sont environ 10 fois plus élevées chez les animaux que chez l'humain, alors que les concentrations du métabolite didéméthylé sont presque 100 fois plus élevées. Chez le rat, la concentration maximale sans effet observé n'a pu être établie dans le cadre de l'étude; à faible dose, on a noté une vacuolisation minime des hépatocytes avec infiltration lipidique, de même qu'une accumulation de cellules spumeuses dans les poumons. Les changements étaient réversibles. Chez le chien, la concentration maximale sans effet observé était de 3 mg/kg.

Infiltration lipidique du foie chez les rongeurs

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

Phospholipoïdose chez les rongeurs

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

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

Dégénérescence/atrophie rétinienne chez le rat

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

Atrophie testiculaire chez le rat

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

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

Cancérogénicité : Aucun signe de potentiel cancérigène n'a été relevé au cours d'études comportant l'administration quotidienne de citalopram à raison de 40 à 240 mg/kg (pendant 1½ an) chez la souris et de 8 à 80 mg/kg (pendant 2 ans) chez le rat.

On a observé une incidence accrue du cancer de l'intestin grêle chez les rats recevant 8 et 24 mg/kg/jour de citalopram, mais pas chez les rats recevant 80 mg/kg/jour.

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

Dans les études de tératologie menées chez le rat, on a observé des effets sur le produit de la conception lorsque la mère recevait des doses toxiques. Des effets toxiques minimes sur le

développement ont été enregistrés à la dose de 32 mg/kg/jour. Ces effets étaient notamment une faible incidence de résorptions, une légère réduction du poids des fœtus et des ratons, ainsi qu'un retard léger, mais réversible, de l'ossification et du développement postnatal.

Dans une étude chez le lapin, la dose minimale toxique chez la mère a été établie à 4,8 mg/kg/jour. À partir de 16 mg/kg/jour, des décès ont été enregistrés. Aucun effet sur le développement embryofœtal n'a été relevé à la dose maximale évaluable (16 mg/kg/jour).

Lors d'une étude sur le développement embryofœtal menée chez le rat, on a administré du citalopram par voie orale à raison de 32, 56 ou 112 mg/kg/jour à des rates gravides, pendant la période d'organogenèse; la forte dose – environ 27 fois plus élevée, compte tenu de la surface corporelle (mg/m^2), que la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH), à savoir 40 mg/jour – a diminué la croissance et la survie embryofœtale, en plus d'accroître l'incidence des anomalies fœtales (cardiovasculaires et squelettiques, notamment). Cette dose s'est révélée toxique pour la mère également (manifestations cliniques, gain de poids moindre). La dose sans effet sur le développement, soit 56 mg/kg/jour, est environ 9 fois plus élevée, en mg/m^2, que la DMRH. Dans une seconde étude sur le développement embryofœtal réalisée chez le rat au moyen de doses comparables, on n'a pas noté d'augmentation des anomalies fœtales.

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

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

Fertilité

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

17 Monographies de référence

1. CELEXA (comprimés, 10 mg, 20 mg et 40 mg de citalopram, sous forme de bromhydrate de citalopram), numéro de contrôle de la présentation 299602, Monographie de produit, Lundbeck Canada. (2025-12-01)

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

[Pr] AG-Citalopram Tablets

Comprimés de citalopram

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **AG-Citalopram Tablets**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'**AG-Citalopram Tablets**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

Apparition ou aggravation de problèmes émotifs ou comportementaux :

- Quand vous commencerez à prendre AG-Citalopram Tablets 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 AG-Citalopram Tablets, 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 AG-Citalopram Tablets.
- Il serait peut-être bon de parler de votre dépression à un proche ou à un ami. Invitez-le à lire ce feuillet. Vous pourriez aussi lui demander de vous avertir si :
  - il perçoit une aggravation de votre état, ou
  - il 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 AG-Citalopram Tablets met du temps à agir.

Automutilation ou suicide

- Les antidépresseurs, comme AG-Citalopram Tablets, 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.

À quoi sert AG-Citalopram Tablets :

AG-Citalopram Tablets est utilisé pour soulager les symptômes de la dépression chez les adultes. Votre professionnel de la santé continuera de vous évaluer pour déterminer si AG-Citalopram Tablets est toujours sûr et efficace pour vous si vous le prenez pendant une longue période.

Comment fonctionne AG-Citalopram Tablets :

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

AG-Citalopram Tablets agit en augmentant le taux d'une substance chimique appelée « sérotonine » dans le cerveau.

Les ingrédients d'AG-Citalopram Tablets sont :

Ingrédient médicinal : bromhydrate de citalopram

Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, crospovidone, dioxyde de titane, glycérol, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol 4000 et stéarate de magnésium.

AG-Citalopram Tablets se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 10 mg, 20 mg ou 40 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate de citalopram).

N'utilisez pas AG-Citalopram Tablets dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au bromhydrate de citalopram;
- vous êtes allergique à n'importe lequel des autres ingrédients d'AG-Citalopram Tablets 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 AG-Citalopram Tablets, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez des problèmes cardiaques.
- vous avez un diabète : AG-Citalopram Tablets pourrait compliquer le contrôle de votre taux sanguin de sucre (glycémie).

- vous avez des problèmes de foie ou de reins.
- vous avez ou avez déjà eu des crises épileptiques.
- vous avez ou avez déjà eu des épisodes maniaques ou un diagnostic de trouble bipolaire.
- vous recevez une électroconvulsivothérapie (électrochocs).
- vous avez un problème de coagulation ou on vous a dit que vous avez un faible taux de plaquettes.
- vous avez des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT / QTc (anomalie de l'activité électrique du cœur).
- vous avez des déséquilibres électrolytiques (p. ex. de faibles taux sanguins de potassium, de magnésium ou de calcium) ou des problèmes qui pourraient en causer (p. ex. des vomissements, une diarrhée, une déshydratation).
- vous avez eu récemment une fracture ou encore, on vous a dit que vous souffrez d'ostéoporose ou que vous avez des facteurs de risque d'ostéoporose.
- vous prenez tout autre antidépresseur, des triptans (antimigraineux), du lithium, des opioïdes (pour la douleur ou une dépendance) ou des médicaments contenant du tryptophane.
- vous avez l'habitude de consommer de l'alcool et / ou des drogues.
- vous prenez du millepertuis, un produit naturel utilisé pour le traitement de la dépression.

Autres mises en garde :

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

AG-Citalopram Tablets doit être utilisé avec prudence si vous avez déjà eu des épisodes maniaques. Certains patients atteints d'un trouble bipolaire (aussi appelé « dépression maniaque ») peuvent entrer en phase maniaque lorsqu'ils commencent à prendre AG-Citalopram Tablets. 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 excessive, une plus grande abondance ou rapidité de parole.

Saignements : Avant de prendre AG-Citalopram Tablets, 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 AG-Citalopram Tablets 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 AG-Citalopram Tablets. Vous ne devez pas prendre AG-Citalopram Tablets 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 AG-Citalopram Tablets, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé. Si vous prenez AG-Citalopram Tablets 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 AG-Citalopram Tablets 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
- 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 AG-Citalopram Tablets 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. AG-Citalopram Tablets 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 AG-Citalopram Tablets 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 : AG-Citalopram Tablets 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 et la mort. 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), un évanouissement, ou des convulsions, vous devez obtenir une aide médicale immédiate.

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

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, réflexes trop vifs, perte de coordination;
- battements cardiaques rapides, variations de la pression sanguine;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, sautes d'humeur, perte de conscience et coma.

Effets sur la fonction sexuelle : La prise de médicaments comme AG-Citalopram Tablets pourrait causer des symptômes de dysfonction sexuelle. Dans certains cas, ces symptômes persistent après l'arrêt du traitement par les comprimés de citalopram. Si vous avez des symptômes sexuels comme une diminution du désir, de la performance ou de la satisfaction, parlez-en à votre médecin.

Risque de fracture : Prendre AG-Citalopram Tablets 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 : AG-Citalopram Tablets 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 AG-Citalopram Tablets 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 et utilisation de machines : AG-Citalopram Tablets peut nuire à votre capacité de conduire ou d'utiliser des machines. Vous ne devez pas conduire ni manier de machines tant que vous ne connaissez pas les effets d'AG-Citalopram Tablets sur vous. Ne conduisez pas ni n'utilisez de machines si AG-Citalopram Tablets nuit à votre capacité de le faire en toute sécurité.

Symptômes de sevrage : Contactez votre professionnel de la santé avant d'arrêter de prendre AG-Citalopram Tablets ou d'en réduire la dose. Si vous arrêtez de prendre AG-Citalopram Tablets ou en réduisez la dose soudainement, ou si vous ratez une dose, vous pourriez avoir les symptômes suivants : étourdissements, perturbations du sommeil, rêves inhabituels, troubles sensoriels comme une sensation de chocs électriques, agitation, anxiété, maux de tête, tremblements, nausées, vomissements. Si vous avez ces symptômes ou tout autre symptôme, parlez-en à votre professionnel de la santé immédiatement. Il ajustera peut-être la dose d'AG-Citalopram Tablets pour atténuer vos symptômes.

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

Interactions médicamenteuses graves :

Les interactions médicamenteuses graves avec AG-Citalopram Tablets comprennent :

- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAOs) comme la phénelzine, la tranylcypromine, le moclobémide ou la sélégiline, du linézolide (antibiotique) ou du bleu de méthylène (par voie intraveineuse). **N'utilisez pas AG-Citalopram Tablets si vous prenez un IMAO ou si vous en avez pris un récemment au cours des 14 derniers jours.**
- Le pimozide.

Les produits suivants pourraient également interagir avec AG-Citalopram Tablets :

- 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 médicaments pour le traitement des nausées et des vomissements;
- les médicaments contre le cancer;
- les médicaments contre l'asthme;
- les diurétiques (médicaments qui font uriner);
- la carbamazépine pour le traitement des convulsions;
- d'autres ISRS, p. ex. Cipralex^{MD} (escitalopram) ou tout autre antidépresseur (p. ex. imipramine, désipramine);
- 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, le kétoconazole, l'itraconazole pour le traitement des infections fongiques;
- l'érythromycine pour le traitement des infections;
- 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 AG-Citalopram Tablets.

Comment utiliser AG-Citalopram Tablets :

- Prenez AG-Citalopram Tablets exactement comme votre professionnel de la santé vous a dit de le faire.
- Avalez les comprimés entiers avec de l'eau. Ne les mâchez pas.
- Vous pouvez prendre AG-Citalopram Tablets avec ou sans nourriture.
- Prenez AG-Citalopram Tablets 1 fois / jour, à la même heure chaque jour.
- Continuez de prendre AG-Citalopram Tablets 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 AG-Citalopram Tablets tant que votre professionnel de la santé vous le recommande. N'arrêtez pas de prendre AG-Citalopram Tablets soudainement même si vous vous sentez mieux, à moins que votre professionnel de la santé l'exige.
- N'augmentez jamais la dose d'AG-Citalopram Tablets 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 20 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.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'AG-Citalopram Tablets, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), 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.

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'AG-Citalopram Tablets :

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez AG-Citalopram Tablets. 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 :

- Fatigue
- Sécheresse de la bouche
- Transpiration excessive
- Tremblements
- Nausées
- Diarrhée
- Somnolence
- Trouble de l'éjaculation

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquent			
Saignements : ecchymoses (bleus) ou saignements de la peau, du nez ou d'autres régions, qui durent plus longtemps que d'habitude		**X**	
Manie : hyperactivité physique, comportementale ou mentale, trop-plein d'énergie, perturbation du sommeil, pensées qui se bousculent, imprudences, joie ou irritabilité excessive, abondance ou rapidité de parole		**X**	
Rare			
Glaucome à angle fermé (augmentation de la pression dans les yeux, changements visuels, comme vision floue ou brouillée) : douleur oculaire, changements visuels, enflure ou rougeur des yeux ou du pourtour des yeux			**X**
Saignements digestifs : vomissements de sang ou sang dans les selles		**X**	
Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) : sentiment d'être chancelant, transpiration, frissons et moiteur, irritabilité ou impatience, confusion, battements cardiaques rapides, sensation de tête légère ou d'étourdissement, nausées, convulsions		**X**	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Faible taux de sodium dans le sang : fatigue, faiblesse, confusion accompagnées de douleurs, de raideurs ou d'un manque de coordination musculaires		**X**	
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 forte transpiration, une température corporelle élevée (> 38 °C) ou une rigidité musculaire			**X**
Très rare			
Trouble du foie : nausées, vomissements, perte d'appétit, démangeaisons, jaunissement de la peau ou des yeux, et urines foncées		**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**	
Crises convulsives : perte de conscience avec tremblements incontrôlables			**X**
Automutilation et suicide : vous pensez à vous faire du mal ou à vous tuer			**X**

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Inconnue			
Perturbation du rythme cardiaque (fréquence ou rythme cardiaque anormal[e]) : étourdissements, palpitations (sensation de battements cardiaques rapides, très forts ou irréguliers), évanouissement, convulsions			**X**
Hémorragie post-partum (saignements vaginaux abondants peu de temps après l'accouchement) : saignements vaginaux excessifs après l'accouchement		**X**	
Réactions cutanées graves : éruption cutanée, rougeur de la peau, cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, peau qui pèle, fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures			**X**
Symptômes après l'arrêt du traitement ou une réduction de la dose : étourdissements, perturbations du sommeil, rêves inhabituels, troubles sensoriels comme une sensation de chocs électriques, agitation, anxiété, maux de tête, tremblements, nausées, vomissements		**X**	

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir 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 souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

AG-Citalopram Tablets doit être gardé hors de la portée et de la vue des enfants. Conserver AG-Citalopram Tablets à température ambiante (15-30 °C), dans un endroit sec. Garder le contenant hermétiquement fermé. La date d'expiration figure sur l'étiquette. N'utilisez pas le médicament après cette date.

Pour en savoir plus sur AG-Citalopram Tablets :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve 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 peut être obtenu en téléphonant au 450-449-9272.

Le présent feuillet a été rédigé par :

Angita Pharma Inc.
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Date d'approbation : 2026-09-24