

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

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

**PrTEVA-CITALOPRAM**

Comprimés de bromhydrate de citalopram

Comprimés, 10 mg, 20 mg et 40 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate de citalopram),  
destinés à la voie orale

Norme Teva

Antidépresseur

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

Date d'autorisation initiale :  
Le 24 octobre 2008

Date de révision :  
Le 12 octobre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 263815

## MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie	10/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes	10/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Grossesse	10/2022

### TABLE DES MATIÈRES

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

**MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE ..... 2**

**TABLE DES MATIÈRES ..... 2**

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... 4**

**1 INDICATIONS..... 4**

1.1 Enfants ..... 4

1.2 Personnes âgées ..... 4

**2 CONTRE-INDICATIONS ..... 4**

**4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ..... 5**

4.1 Considérations posologiques ..... 5

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique ..... 7

4.4 Administration ..... 9

4.5 Dose oubliée ..... 9

**5 SURDOSAGE ..... 9**

**6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ..... 10**

**7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... 11**

7.1 Cas particuliers..... 20

7.1.1 Grossesse ..... 20

7.1.2 Allaitement..... 21

7.1.3 Enfants ..... 22

7.1.4 Personnes âgées ..... 22

**8 EFFETS INDÉSIRABLES ..... 22**

8.1 Aperçu des effets indésirables..... 22

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques..... 22

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants..... 29

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques..... 29

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

29

8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives ..... 29

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit..... 29

<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>31</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves .....	31
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	31
9.3	Interactions médicament-comportement .....	34
9.4	Interactions médicament-médicament .....	35
9.5	Interactions médicament-aliments.....	41
9.6	Interactions médicament-herbes médicinales .....	41
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	42
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>42</b>
10.1	Mode d'action.....	42
10.2	Pharmacodynamie .....	42
10.3	Pharmacocinétique .....	42
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>44</b>
<b>12</b>	<b>DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>44</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>45</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>45</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>46</b>
14.1	Plan des essais et démographie des études .....	46
14.2	Résultats d'étude .....	46
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	48
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>48</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>48</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE .....</b>	<b>54</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS.....</b>		<b>55</b>

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

### 1 INDICATIONS

TEVA-CITALOPRAM (bromhydrate 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 traités par TEVA-CITALOPRAM que chez les patients sous placebo dans le cadre de deux études contrôlées par placebo qui ont été réalisées sur une période de 24 semaines chez des patients qui avaient répondu à 6 ou 8 semaines de traitement aigu par TEVA-CITALOPRAM (voir [14.2 Résultats d'étude](#)). Néanmoins, le médecin qui choisit d'administrer un traitement prolongé par TEVA-CITALOPRAM doit périodiquement réévaluer l'utilité du traitement à long terme chez son patient.

#### 1.1 Enfants

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

#### 1.2 Personnes âgées

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

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- TEVA-CITALOPRAM est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité connue au bromhydrate de citalopram, à l'un des ingrédients, médicinal ou non, de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour une liste complète des ingrédients, reportez-vous à la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase**  
De graves réactions ont été signalées chez des patients ayant reçu un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) en concomitance avec un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou avec du moclobémide (un inhibiteur réversible de la monoamine-oxydase), de même que chez des patients ayant commencé à prendre un IMAO peu de temps après avoir cessé de prendre 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 même, notamment : hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, et altération de l'état mental, y compris une agitation extrême progressant vers le délire et le coma. Dans certains cas, les symptômes étaient évocateurs d'un syndrome sérotoninergique.

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

- **Pimozide**

Les résultats d'une étude clinique contrôlée indiquent que l'administration concomitante de citalopram et de pimozide est associée à un risque accru de prolongation de l'intervalle QTc que l'administration de pimozide seul. Par conséquent, le citalopram ne doit pas être combiné avec cet antipsychotique. Cette interaction pharmacodynamique apparente, dont on ignore le mécanisme, est survenue en l'absence d'interaction pharmacocinétique cliniquement importante (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Médicaments qui prolongent l'intervalle QT](#)).

- **Prolongation de l'intervalle QT**

Le citalopram est contre-indiqué chez les patients que l'on sait présenter une prolongation de l'intervalle QT ou être atteints du syndrome du QT long congénital (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction cardiovasculaire/Prolongation de l'intervalle QT et torsades de pointes](#); [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#), [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Médicaments qui prolongent l'intervalle QT](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [5 SURDOSAGE](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

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

- **Grossesse** : À moins que les bienfaits ne l'emportent nettement sur les risques, TEVA-CITALOPRAM ne doit pas être employé durant la grossesse, en particulier au cours du troisième trimestre, en raison des risques pour la santé du nouveau-né. Voir [7.1.1 Grossesse](#).
- **Personnes âgées** : Utiliser des doses plus faibles. Avertir les patients âgés du risque accru de chutes. Les femmes âgées sont exposées à un risque d'hyponatrémie et de SIADH plus élevé. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).
- **Diminution de la posologie** : Les situations sous-mentionnées commandent l'utilisation de plus faibles doses initiale (10 mg) et maximale (20 mg) quotidiennes :
  - patients âgés
  - patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée
  - métaboliseurs lents des substrats du CYP2C19 ou patients prenant de la cimétidine, de l'oméprazole ou d'autres inhibiteurs du CYP2C19, en raison du risque de prolongation de l'intervalle QT
- **Faire preuve de prudence chez les patients présentant** :
  - une insuffisance hépatique grave
  - une insuffisance rénale grave
  - une bradycardie préexistante
- **Interactions** (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#))
  - Ne pas administrer d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (contre-indiqués) en concomitance. La prise d'un IMAO doit être précédée ou suivie d'un délai d'au moins 14 jours.
  - Ne pas administrer de pimozide (contre-indiqué) ou d'escitalopram en concomitance.
  - Éviter l'emploi du médicament ou l'utiliser avec prudence en cas d'utilisation ou de consommation concomitantes :
    - d'autres médicaments agissant sur le SNC;
    - d'autres agents sérotoninergiques;
    - de médicaments qui prolongent l'intervalle QT;
    - de médicaments qui affectent la fonction plaquettaire; ou
    - de médicaments qui produisent une hyponatrémie; ou
    - d'alcool.
- **Réduction graduelle de la posologie.** Ne pas mettre fin au traitement brusquement. La diminution de la pose ou l'interruption du traitement doivent être faites graduellement, sous surveillance des symptômes de sevrage.

## 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

### Adultes (< 65 ans)

TEVA-CITALOPRAM 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.

TEVA-CITALOPRAM doit être administré par voie orale en une dose unique de 20 mg/jour. Chez les patients qui ne répondent pas bien à cette dose, on doit envisager de porter la dose à 40 mg/jour, tout au plus. Il faut habituellement augmenter la dose à intervalles d'au moins une semaine.

### Traitement d'entretien

L'évaluation du citalopram dans le cadre de deux études contrôlées par placebo a révélé que l'effet antidépresseur se maintient pendant des périodes atteignant 24 semaines, après 6 ou 8 semaines de traitement initial (total de 32 semaines) (voir [14.2 Résultats d'étude](#)). Lors de l'étude à doses flexibles, 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.

### Substitution d'un IMAO au citalopram ou vice versa

Il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'interruption d'un traitement par un IMAO et le début d'un traitement par le citalopram. De même, il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'interruption d'un traitement par le citalopram et le début d'un traitement par un IMAO (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, Inhibiteurs de la monoamine-oxydase](#)).

### Interruption du traitement par TEVA-CITALOPRAM

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

- L'arrêt du traitement ne doit pas être abrupt. Il est recommandé de diminuer la dose graduellement sur une période d'au moins 1 à 2 semaines, voire de quelques mois (au besoin, selon la réponse du patient) afin de réduire le risque de symptômes de retrait.
- Lorsqu'il arrête le traitement ou qu'il en diminue la posologie, le médecin doit surveiller le patient et être à l'affût des symptômes de retrait.
- Si la diminution de la dose ou l'arrêt du traitement causent des symptômes intolérables, la modification de la dose doit être fonction de la réponse clinique du patient.

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Symptômes de retrait, Abandon du traitement par le citalopram](#); et [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Effets indésirables survenus après l'interruption du traitement \(ou la diminution de la dose\)](#).

### Cas particuliers

- **Enfants (< 18 ans) :**

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

Des symptômes associés à l'interruption du traitement par le citalopram ou à une diminution de la dose ont été signalés. Il est recommandé de surveiller ces symptômes et d'autres symptômes lors de l'interruption du traitement ou d'une diminution de la posologie (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Symptômes de sevrage, Abandon du traitement par le citalopram](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des effets cliniques, Effets indésirables survenus après l'interruption du traitement \(ou la diminution de la dose\)](#)).

- **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

La demi-vie du citalopram étant plus longue et la clairance plus faible chez les personnes âgées, on doit envisager de prescrire des doses plus faibles et une dose maximale moins élevée que chez les autres patients. On peut envisager une dose de départ de 10 mg/jour, que l'on augmentera progressivement selon les besoins et la tolérance du patient. Chez la plupart des personnes âgées, on recommande une dose unique quotidienne de 20 mg par voie orale. Certains patients peuvent répondre une 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, si tant est que le patient tolère bien l'augmentation. Comme dans le cas des autres ISRS, il faut se montrer prudent lorsqu'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, Système endocrinien et métabolisme, Fonction rénale, Hyponatrémie](#). *Voir aussi* [10.3 Pharmacocinétique, Population et cas particuliers, 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 orale unique de 10 mg. Le clinicien pourra ensuite augmenter cette dose en fonction de la réponse du patient, selon son bon jugement. Chez les patients présentant une réduction de la fonction hépatique, la dose maximale recommandée est de 20 mg/jour (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)). La présence d'insuffisance hépatique grave commande une prudence encore plus grande.

- **Insuffisance rénale**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. Vu l'absence de données quant aux effets du citalopram sur les paramètres

pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques en présence d'insuffisance rénale grave, le citalopram doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

- **Métaboliseurs lents des substrats du CYP2C19**

Si le génotype du CYP2C19 du patient fait de lui un métaboliseur lent, on recommande de lui prescrire une dose quotidienne de 10 mg pendant les 2 premières semaines de traitement. Par la suite, cette dose pourra être portée à un maximum de 20 mg/jour, selon la tolérance dudit patient (*voir [10.3 Pharmacocinétique, Métabolisme](#)*).

#### **4.4 Administration**

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

#### **4.5 Dose oubliée**

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

### **5 SURDOSAGE**

*Des cas de surdosage allant jusqu'à 2000 mg ont été observés lors des essais cliniques sur le citalopram racémique, mais aucun décès n'en a découlé. Tous les patients se sont rétablis. Des cas de torsades de pointes ont été signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance chez des patients ayant pris des doses excessives de citalopram (*voir [2 CONTRE-INDICATIONS; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction cardiovasculaire, Prolongation de l'intervalle QT et torsades de pointes, 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit; 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Médicaments qui prolongent l'intervalle QT; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)*). Lorsqu'elles étaient précisées, ces doses étaient de l'ordre de 800 à 1000 mg.*

On dispose de peu de données cliniques détaillées concernant le surdosage de citalopram. En outre, dans de nombreux cas, il s'agissait de surdosage mixte faisant intervenir d'autres médicaments ou de l'alcool. Des cas de surdosages non mixtes mortels ont certes été signalés avec le citalopram seul, mais dans la majorité des cas, d'autres médicaments avaient été pris en concomitance. Parmi les surdosages signalés après la commercialisation du citalopram, certains, non mixtes, ont entraîné le décès, alors que d'autres, dans lesquels des doses allant jusqu'à 5200 mg ont été ingérées, n'ont pas été mortels.

Bien que la plupart des victimes se soient remises du surdosage sans séquelles, 3 décès liés à un surdosage de citalopram racémique seul ont été signalés dans la documentation médicale (doses de 2800 mg, 2880 mg et 3920 mg).

Des cas mortels de syndrome sérotoninergique ont été signalés chez des patients qui avaient ingéré des doses excessives de moclobémide (Manerix) et de citalopram ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques \(SMN\)](#)). Les concentrations plasmatiques de moclobémide se situaient entre 16 et 90 mg/L (plage thérapeutique : 1 à 3 mg/L) et celles du citalopram se situaient entre 0,3 et 1,7 mg (concentration thérapeutique : 0,3 mg/L). Cela signifie qu'une dose relativement faible de citalopram, administrée avec une dose excessive de moclobémide, comporte un risque important pour le patient.

Les symptômes suivants ont été observés dans les cas de surdosage signalés : agitation, arythmies auriculaires et ventriculaires, bradycardie, bloc de branche, arrêt cardiaque, confusion, convulsions, coma, cyanose, étourdissements, modifications de l'ÉCG, hyperventilation, hypotension, hypertension, perte de conscience, mydriase, nausées, élargissement du complexe QRS, prolongation de l'intervalle QT, rhabdomyolyse, convulsions, syndrome sérotoninergique, somnolence, stupeur, transpiration, tachycardie, torsades de pointes, tremblements et vomissements.

#### **Traitement du surdosage**

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 du toxique. On recommande de surveiller la fonction cardiaque et les signes vitaux, d'instaurer un traitement symptomatique et de recourir à des mesures générales de soutien. Il n'existe aucun antidote spécifique du citalopram.

On recommande également de surveiller l'ÉCG.

Étant donné l'important volume de distribution du citalopram, la diurèse forcée, la dialyse, l'hémo perfusion et l'exsanguinotransfusion sont peu susceptibles d'être bénéfiques.

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

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

## **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

**Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme pharmaceutique / Teneurs</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
------------------------------	---------------------------------------	-----------------------------------

Orale	Comprimés / 10 mg, 20 mg et 40 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate de citalopram)	Amidon de maïs, cellulose microcristalline, copovidone, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, glycérine, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et stéarate de polyoxyéthylène.
-------	---	--

## Présentation

TEVA-CITALOPRAM (bromhydrate de citalopram) est offert sous forme de comprimés pelliculés blancs.

**Comprimés de 10 mg :** Comprimés pelliculés plats, biseautés, de couleur blanche et de forme ronde, portant l'inscription C11 d'un côté et unis de l'autre côté. Offerts en flacons de 100 comprimés.

**Comprimés de 20 mg :** Comprimés pelliculés biconvexes de couleur blanche et de forme ovale, portant l'inscription C12 d'un côté et une rainure de l'autre. Offerts en flacons de 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées contenant 30 comprimés.

**Comprimés de 40 mg :** Comprimés pelliculés biconvexes de couleur blanche et de forme ovale, portant l'inscription C14 d'un côté et une rainure de l'autre. Offerts en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées contenant 30 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

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

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

**Selon des analyses récentes de la base de données des études cliniques contrôlées par placebo évaluant l'innocuité des ISRS et d'autres nouveaux antidépresseurs, l'emploi de ces médicaments chez des patients de moins de 18 ans peut être associé à des**

changements comportementaux et émotionnels, y compris un risque accru d'idées et de comportements suicidaires par rapport au placebo.

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

- **Adultes et enfants : données additionnelles**

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

**Il est recommandé de procéder à une surveillance clinique rigoureuse des patients de tous âges qui présentent des symptômes d'idées suicidaires ou des signes évocateurs d'un comportement suicidaire possible, y compris la surveillance des changements émotionnels et comportementaux de type agitation.**

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

### ***Symptômes de sevrage***

Il arrive souvent que la réduction de la dose d'ISRS ou l'arrêt du traitement — surtout si ce dernier est soudain — entraîne des effets secondaires. Les réactions les plus souvent signalées après une interruption du traitement sont les suivantes : étourdissements, troubles sensoriels (incluant la paresthésie [p. ex. sensation de chocs électriques]), troubles du sommeil (incluant l'insomnie et des rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements et céphalées. Une liste plus complète est présentée dans la section [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Effets indésirables survenus après l'interruption du traitement \(ou la diminution de la dose\)](#).

En général, les symptômes de sevrage se manifestent dans les premiers jours suivant l'interruption du traitement, mais de rares cas ont été signalés dans lesquels l'oubli d'une dose en avait provoqué l'apparition.

Le risque que de tels symptômes se manifestent dépend de plusieurs facteurs, dont la durée du traitement, la dose administrée et la vitesse de la réduction posologique.

Ces symptômes de sevrage sont généralement légers ou modérés, mais chez certains patients, ils peuvent être intenses.

En général, ces symptômes sont spontanément résolutifs et disparaissent en l'espace de 2 semaines, mais chez certains patients, ils peuvent persister pendant 2 à 3 mois, voire davantage.

### ***Abandon du traitement par le citalopram***

**Le traitement par un ISRS, y compris le citalopram ou d'autres antidépresseurs de nouvelle génération, NE DOIT PAS être interrompu soudainement, en raison du risque de symptômes de sevrage.**

Dans la mesure du possible, il faut mettre fin au traitement par TEVA-CITALOPRAM graduellement, sur une période de plusieurs semaines ou de plusieurs mois.

Il faut surveiller les patients, afin de déceler tout symptôme associé à l'arrêt du traitement. En cas de symptômes intolérables consécutifs à une diminution de la dose ou à l'abandon du traitement, il faut ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient ([voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Effets indésirables survenus après l'interruption du traitement \(ou la diminution de la dose\)](#) et [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Interruption du traitement par le citalopram](#)).

### ***Traitement par le citalopram durant la grossesse – Effets sur le nouveau-né***

Les études de reproduction menées chez les animaux ont montré que le citalopram, administré à des doses supérieures aux doses thérapeutiques utilisées chez l'homme, a des effets indésirables, tératogènes entre autres, sur le développement embryonnaire/fœtal et postnatal des rejetons ([voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#)). Comme aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte, le citalopram ne doit être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits potentiels justifient les risques éventuels pour le fœtus.

Des comptes rendus publiés après la commercialisation du produit indiquent que certains nouveau-nés ayant été exposés à des ISRS ou à d'autres antidépresseurs vers la fin du troisième trimestre ont dû être hospitalisés pendant une période prolongée, être alimentés par sonde et enfin recevoir un soutien respiratoire, cela en raison de complications pouvant survenir dès l'accouchement. Par conséquent, avant d'utiliser le citalopram chez une femme enceinte, le médecin doit évaluer consciencieusement les risques potentiels et les bienfaits du traitement ([voir 7.1.1 Grossesse](#) et [7.1.2 Allaitement](#)).

## Carcinogénèse et mutagenèse

Pour connaître les résultats des données obtenues chez l'animal, reportez-vous à la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Génotoxicité et Carcinogénicité](#).

## Fonction cardiovasculaire

### ***Patients atteints de cardiopathie***

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 atteints de tels troubles ont généralement été exclus des études cliniques précédant la commercialisation.

Lors d'essais cliniques, le citalopram a entraîné une diminution légère, mais statistiquement significative de la fréquence cardiaque ([voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des 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.

### ***Prolongation de l'intervalle QT et torsades de pointes***

Le citalopram peut causer une augmentation dose-dépendante de l'intervalle QT ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS, Prolongation de l'intervalle QT, 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit, 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Médicaments qui prolongent l'intervalle QT, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 5 SURDOSAGE](#)).

Des cas de torsades de pointes, de fibrillation ventriculaire, d'arrêt cardiaque et de mort subite ont été signalés durant la période de pharmacovigilance. Les torsades de pointes sont des arythmies ventriculaires polymorphes. En règle générale, le risque de torsades de pointes augmente de pair avec l'ampleur de la prolongation de l'intervalle QT (QTc) produite par le médicament. Les torsades de pointes peuvent être asymptomatiques, mais elles peuvent aussi être ressenties sous forme d'étourdissements, de palpitations, de syncope ou de convulsions. Si elles perdurent, les torsades de pointes peuvent dégénérer en fibrillation ventriculaire, voire entraîner la mort subite.

Une étude croisée à répartition aléatoire et double insu contrôlée par placebo et témoin positif a examiné les effets de l'administration de citalopram à raison de 20 mg/jour et de 60 mg/jour sur les intervalles de l'ÉCG (intervalle QTNI corrigé individuellement) de sujets en bonne santé (n = 119) ayant reçu le médicament selon un schéma posologique de doses croissantes multiples (soit 20 mg/jour pendant 9 jours, puis 40 mg/jour pendant 4 jour et enfin 60 mg/jour pendant 9 jours). La différence moyenne maximale entre l'intervalle observé avec le citalopram et celui observé avec le placebo (borne supérieure de l'IC<sub>95 %</sub> unilatéral) était de 8,5 (10,8) ms dans le cas de la dose de 20 mg/jour et de 18,5 (21,0) ms

dans le cas de la dose de 60 mg/jour. Les effets de la dose de 40 mg/jour n'ont pas été étudiés, mais on présume que l'intervalle QTcNI observé avec cette dose devrait se situer aux alentours de 13 ms (valeur estimée).

- La dose de citalopram ne devrait pas dépasser 40 mg/jour.
- Dans le cas des patients dont le génotype du CYP2C19 en fait des métaboliseurs lents ou qui prennent de la cimétidine (ou un autre inhibiteur du CYP2C19) en concomitance, la dose de citalopram ne devrait pas dépasser 20 mg/jour.
- Hypokaliémie et hypomagnésémie doivent être corrigées avant le début du traitement et faire l'objet d'un dépistage périodique.
- On recommande de surveiller l'ÉCG chez les patients présentant des facteurs de risque de torsades de pointes, comme une insuffisance cardiaque congestive, un infarctus du myocarde récent, une bradyarythmie, ainsi que chez les patients qui prennent en concomitance des médicaments qui prolongent l'intervalle QT et chez ceux dont le métabolisme est altéré, p. ex. les insuffisants hépatiques.

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

Dans le cadre d'études réalisées chez des sujets volontaires en bonne santé, l'administration de TEVA-CITALOPRAM à raison de 40 mg/jour n'a pas altéré la fonction cognitive ni la performance psychomotrice. Cependant, les psychotropes peuvent altérer le jugement, la pensée ou les capacités motrices. Il faut donc déconseiller aux patients de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines dangereuses jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains de l'absence d'effets négatifs de TEVA-CITALOPRAM à cet égard.

### **Systeme endocrinien et métabolisme**

#### ***Patients diabétiques***

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

### **Hématologie**

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

La prise d'ISRS ou d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), TEVA-CITALOPRAM compris, peut augmenter le risque d'épisodes hémorragiques en perturbant l'agrégation plaquettaire. En outre, le risque peut être encore plus grand en cas

d'administration concomitante d'acide acétylsalicylique (AAS), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine ou d'autres anticoagulants. Des rapports de cas et des études épidémiologiques (études cas-témoins et études de cohortes) indiquent qu'il existe un lien entre la prise d'agents qui inhibent le recaptage de la sérotonine et la survenue d'hémorragies digestives. Les épisodes hémorragiques associés à l'utilisation d'ISRS ou d'IRSN allaient des ecchymoses, hématomes, épistaxis et pétéchies aux hémorragies mettant en danger la vie du patient.

Les ISRS/IRSN, dont TEVA-CITALOPRAM, peuvent augmenter le risque d'hémorragie du postpartum ([voir 7.1 Cas particuliers, 7.1.1 Grossesse, Complications consécutives à l'exposition aux ISRS vers la fin du troisième trimestre](#)).

Les patients doivent être avertis du risque d'hémorragie associée à l'utilisation concomitante de TEVA-CITALOPRAM et d'AINS, d'AAS ou d'autres médicaments qui perturbent la coagulation ([voir 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Médicaments ayant un effet sur la fonction plaquettaire \(AINS, AAS et autres anticoagulants\)](#)). La prudence est de mise chez les patients qui ont des antécédents de troubles hémorragiques ou des facteurs de prédisposition (p. ex. thrombocytopénie).

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

### ***Insuffisance hépatique***

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, on a observé une diminution significative de la clairance, de même qu'une augmentation significative des concentrations plasmatiques et de la demi-vie d'élimination de TEVA-CITALOPRAM ([voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers, Insuffisance hépatique](#)). Par conséquent, le citalopram doit être administré avec prudence aux patients présentant une insuffisance hépatique et on recommande de réduire la dose maximale ([voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique](#)).

## **Appareil locomoteur**

### ***Risque de fractures***

Des études épidémiologiques montrent une augmentation du risque de fractures chez les patients qui ont reçu certains antidépresseurs, y compris les ISRS et les IRSN. Il semble que ce risque soit plus élevé durant la phase initiale du traitement, mais une augmentation importante dudit risque a également été observée chez des patients dont le traitement était déjà avancé. La possibilité de fracture est donc un élément à prendre en considération chez les patients qui reçoivent TEVA-CITALOPRAM. Les patients âgés et ceux qui ont d'importants facteurs de risque de fracture doivent en outre être avertis des effets indésirables possibles susceptibles d'augmenter le risque de chutes, comme les étourdissements et l'hypotension orthostatique, en particulier au début du traitement, mais aussi pendant les premiers temps suivant l'arrêt du traitement. Les données préliminaires d'études d'observation montrent

qu'il existe une association entre l'administration d'ISRS ou d'IRSN et la diminution de la densité minérale osseuse chez les hommes et les femmes âgés. Par conséquent, d'ici à ce que d'autres informations soient disponibles, on ne peut exclure la possibilité d'un effet de l'administration prolongée d'ISRS ou d'IRSN, TEVA-CITALOPRAM compris, sur la densité minérale osseuse, effet qui peut être préoccupant chez les patients qui souffrent d'ostéoporose ou qui ont des facteurs de risque de fracture importants.

## **Neurologie**

### ***Convulsions***

TEVA-CITALOPRAM n'a pas fait l'objet d'évaluations systématiques chez des patients souffrant de crises convulsives, car ces patients ont été exclus des études cliniques précédant la commercialisation de TEVA-CITALOPRAM. Lors des essais cliniques, des crises convulsives sont survenues chez 0,25 % des patients traités par TEVA-CITALOPRAM et chez 0,23 % des patients recevant un placebo. Comme dans le cas des autres antidépresseurs, TEVA-CITALOPRAM doit être administré avec prudence aux patients présentant des antécédents de crises convulsives. Le traitement doit être interrompu en cas de crises convulsives.

### ***Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)***

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

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

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

De rares cas de syndrome malin des neuroleptiques ont également été signalés avec TEVA-CITALOPRAM, en particulier lors d'un emploi concomitant de neuroleptiques/antipsychotiques. Comprenant l'hyperthermie, l'hypertonie, l'altération de l'état mental et l'instabilité autonome, les manifestations cliniques du syndrome malin des neuroleptiques chevauchent souvent celles de la toxicité sérotoninergique. Mais contrairement à cette dernière, le syndrome malin des neuroleptiques peut également se

manifester par une rigidité musculaire dite en « tuyau de plomb » et par une hyporéflexivité.

L'utilisation concomitante de TEVA-CITALOPRAM et d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase, y compris le linézolide et le chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène) est contre-indiquée (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). TEVA-CITALOPRAM doit être employé avec prudence chez les patients qui prennent d'autres médicaments sérotoninergiques ou des antipsychotiques/neuroleptiques. Si l'emploi concomitant de TEVA-CITALOPRAM et d'autres médicaments sérotoninergiques et/ou antipsychotiques/neuroleptiques est justifié sur le plan clinique, une surveillance étroite du patient doit être assurée, surtout au début du traitement et lors de tout ajustement posologique (*voir* [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). La toxicité sérotoninergique et le syndrome malin des neuroleptiques peuvent menacer le pronostic vital. Si l'on soupçonne la présence de l'une ou l'autre de ces affections, il faut songer à interrompre l'administration de TEVA-CITALOPRAM.

## **Ophtalmologie**

### ***Glaucome à angle fermé***

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

## **Psychiatrie**

### ***Suicide***

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements de nature suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à ce que le patient connaisse une rémission importante. Or comme il peut s'écouler plusieurs semaines avant que l'état du patient ne s'améliore, ce dernier doit demeurer sous surveillance étroite jusqu'à ce qu'une telle amélioration soit constatée. L'expérience clinique montre que le risque de suicide peut augmenter durant les premiers stades du rétablissement. Par conséquent, non seulement les patients très exposés doivent-ils être surveillés de près pendant toute la durée du traitement par TEVA-CITALOPRAM, mais leur hospitalisation doit également être envisagée. Afin de réduire le risque de surdosage, il est essentiel de prescrire la plus faible quantité de médicament permettant une bonne conduite du traitement.

D'autres troubles mentaux pour lesquels on prescrit du citalopram peuvent être associés à une augmentation du risque d'événements de nature suicidaire, états qui peuvent en outre coexister avec le trouble dépressif majeur. On doit donc traiter ces troubles mentaux en prenant les mêmes précautions que celles qu'on observe lorsque l'on traite un trouble dépressif majeur.

Les patients qui ont des antécédents d'événements de nature suicidaire ou qui ont de fortes idées suicidaires avant le début du traitement risquent davantage d'avoir des idées suicidaires ou d'attenter à leur vie, aussi doivent-ils être surveillés de près pendant le traitement. De plus, le risque de comportement suicidaire pourrait être plus élevé chez les jeunes adultes.

Patients et aidants doivent être informés de surveiller la survenue de tels événements et de consulter un médecin immédiatement si des symptômes de cette nature se manifestent.

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

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

Lors d'essais cliniques contrôlés par placebo, dont certains incluaient des patients atteints d'un trouble bipolaire, on a signalé la survenue d'épisodes maniaques ou hypomaniaques chez 0,1 % des 1027 patients traités par TEVA-CITALOPRAM comparativement à aucun des 426 patients sous placebo. L'activation d'un épisode maniaque ou hypomaniaque a aussi été signalée chez un faible pourcentage de patients souffrant de troubles affectifs majeurs et recevant d'autres antidépresseurs commercialisés. La survenue d'un épisode maniaque commande l'arrêt du traitement par TEVA-CITALOPRAM.

Comme dans le cas de tous les médicaments efficaces dans le traitement de la dépression, TEVA-CITALOPRAM doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de manie. Le trouble dépressif majeur peut être la première manifestation d'un trouble bipolaire et, comme l'administration monothérapeutique d'antidépresseurs peut augmenter le risque d'épisode maniaque chez ces patients, avant d'amorcer un traitement symptomatique de la dépression, on doit évaluer adéquatement le malade, afin de vérifier s'il est à risque de trouble bipolaire.

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

L'innocuité et l'efficacité de l'emploi concomitant de TEVA-CITALOPRAM et de l'ÉCT n'ont pas été évaluées, aussi la prudence est-elle conseillée.

### **Fonction rénale**

#### ***Hyponatrémie***

Tout comme dans le cas d'autres ISRS, de rares cas d'hyponatrémie et de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) ont été associés à l'emploi de TEVA-CITALOPRAM. Dans la majorité des cas, les patients étaient des personnes âgées; certains prenaient des diurétiques ou étaient, pour une autre raison, en état d'hypovolémie. Il semble que les femmes âgées constituent un groupe particulièrement exposé.

### ***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 de TEVA-CITALOPRAM sur les paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), TEVA-CITALOPRAM doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

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

- **Fertilité**

#### ***Fertilité masculine***

Des études chez l'animal montrent que le citalopram peut modifier la qualité des spermatozoïdes (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie relative à la reproduction et au développement, Fertilité](#)). Des études de cas chez l'humain ont révélé que l'effet de certains ISRS sur la qualité des spermatozoïdes 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 de l'existence de comptes rendus faisant état de cas de dysfonction sexuelle prolongée, dans lesquels les symptômes ont persisté malgré l'interruption du traitement. Voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais clinique, Dysfonctions sexuelles associées aux ISRS chez l'homme et la femme](#).

- **Risque tératogène**

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

## **7.1 Cas particuliers**

### **7.1.1 Grossesse**

L'innocuité du citalopram pendant la grossesse n'a pas été établie. Par conséquent, le citalopram 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** éventuels pour le fœtus.

#### ***Complications consécutives à l'exposition aux ISRS vers la fin du troisième trimestre***

Des comptes rendus publiés après la commercialisation du produit indiquent que certains nouveau-nés ayant été exposés à des ISRS comme le citalopram ou à d'autres antidépresseurs vers la fin du troisième trimestre ont dû être hospitalisés pendant une période prolongée, être

alimentés par sonde et enfin recevoir un soutien respiratoire, cela en raison de complications pouvant survenir dès l'accouchement. Les manifestations cliniques signalées comprenaient la détresse respiratoire, la cyanose, l'apnée, des convulsions, une instabilité thermique, des troubles de l'alimentation, des vomissements, l'hypoglycémie, l'hypotonie, l'hypertonie, l'hyperréflexivité, des tremblements, l'énervement, l'irritabilité et des pleurs constants. Ces manifestations cadrent avec un effet toxique direct des ISRS ou des antidépresseurs de nouvelle génération, ou encore elles peuvent être dues à un syndrome de sevrage. Il convient de remarquer que dans certains cas, le tableau clinique cadre avec le syndrome sérotoninergique ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques \(SMN\)](#)).

Le médecin qui administre du citalopram à une femme enceinte qui en est à son troisième trimestre doit prendre soigneusement en considération les risques et les avantages du traitement.

### ***Risque d'HTAPPN et exposition aux ISRS (dont le citalopram)***

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

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

### **7.1.2 Allaitement**

L'innocuité du citalopram pendant l'allaitement n'a pas été établie. Le citalopram est excrété dans le lait maternel. Le citalopram ne doit pas être administré à des mères qui allaitent, à moins que, de l'avis du médecin traitant, les bienfaits potentiels pour la patiente l'emportent nettement sur les risques éventuels pour le nourrisson, auquel cas ce dernier devra être surveillé de près.

### 7.1.3 Enfants

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

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** On recommande l'administration de doses plus faibles chez les personnes âgées, la dose maximale devant également être moins élevée que pour le reste de la population (*voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées](#)*). Lors d'essais cliniques précédant la commercialisation, 800 patients âgés (≥ 65 ans) ont reçu du 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 réduction substantielle de la clairance et une prolongation de la demi-vie. Lors d'une étude de pharmacocinétique dans laquelle les sujets ont reçu des doses multiples, on a constaté qu'à l'équilibre, l'aire sous la courbe (ASC) et la demi-vie du (S)-citalopram observées chez les sujets âgés accusaient une augmentation d'environ 50 % par rapport à celles observées chez les jeunes sujets (*voir [10.3 Pharmacocinétique, Population et cas particuliers, Personnes âgées](#)*). Lors d'une étude contrôlée par placebo d'une durée de 6 semaines, un nombre à peu près égal de patients a reçu, à titre de dose finale, 20 ou 30 mg/jour de citalopram. Chez environ 5 % des patients, la dose finale était de 10 mg/jour (*voir [14.2 Résultats d'étude](#)*).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans le cadre d'études cliniques précédant la commercialisation, 3652 patients ont reçu du citalopram pour le traitement de la dépression, dont 66 % de femmes et 34 % d'hommes. L'âge moyen des patients 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 au citalopram sont généralement légers 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 essais cliniques

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

événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

### **Effets indésirables observés lors d'essais à court terme contrôlés par placebo**

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

Lors d'essais cliniques de phase III à court terme (4 à 6 semaines) et contrôlés par placebo, 15,9 % des patients (163/1027) traités par le citalopram ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Le taux d'abandon dans le groupe placebo était de 7,7 % (33/426).

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

#### Fréquence des effets indésirables lors d'études contrôlées par placebo

Le tableau I présente la fréquence des effets indésirables qui sont survenus pendant le traitement chez 1027 patients dépressifs recevant le citalopram à des doses allant de 10 à 80 mg/jour lors d'essais contrôlés par placebo dont la durée maximale était de 6 semaines. Les effets indésirables inclus sont ceux qui sont survenus chez 2 % ou plus des sujets traités par le citalopram et dont la fréquence dans le groupe du citalopram était supérieure à la fréquence 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 la fréquence des effets indésirables dans un contexte normal de pratique médicale, où les caractéristiques des patients et d'autres facteurs diffèrent de ceux retenus dans les études cliniques. De même, les pourcentages cités ne peuvent pas être comparés avec les statistiques émanant d'autres études cliniques portant sur des utilisations et des traitements différents, et auxquelles participaient des chercheurs différents. En revanche, 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 – Fréquence des effets indésirables survenus pendant le traitement\* lors d'essais cliniques contrôlés par placebo**

Appareil ou système / Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Citalopram (n = 1027)	Placebo (n = 426)
<b>Organisme entier</b>		
Fatigue	5,2	3,1
Fièvre <sup>1</sup>	2,4	0,2
<b>Système nerveux autonome</b>		
Sécheresse buccale <sup>1</sup>	19,4	12,2
Transpiration accrue	10,5	8,0
<b>Systèmes nerveux central et périphérique</b>		
Tremblements	8,4	6,3
<b>Appareil digestif</b>		
Nausées <sup>1</sup>	20,6	13,4
Diarrhée	8,1	5,4
Dyspepsie	4,3	3,5
Vomissements	3,9	2,6
Douleurs abdominales	3,1	2,1
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Somnolence <sup>1</sup>	17,3	9,9
Anorexie <sup>1</sup>	4,2	1,6
Nervosité	3,6	3,5
Anxiété	3,3	2,1
Agitation <sup>1</sup>	2,4	0,7
Diminution de la libido <sup>1</sup>	2,2	0,2
Bâillements <sup>1</sup>	2,1	0
<b>Appareil reproducteur, Femmes<sup>2</sup></b>		
Dysménorrhée (< 50 ans)	2,7	1,6
<b>Appareil reproducteur, Hommes<sup>3</sup></b>		
Troubles de l'éjaculation <sup>1</sup>	6,2	1,1
Impuissance <sup>3</sup>	3,2	0,6
<b>Appareil respiratoire</b>		
Infection des voies respiratoires supérieures	5,1	4,7
Rhinite	4,9	3,3
Pharyngite	3,4	2,8
Sinusite <sup>1</sup>	2,4	0,2

<b>Appareil urinaire</b>		
Troubles de la miction	2,3	2,1

\* Les effets indésirables inclus sont ceux qui sont survenus chez au moins 2 % des sujets traités par le citalopram et dont la fréquence était plus élevée dans le groupe du citalopram que dans le groupe placebo.

<sup>1</sup> Fréquence significativement plus élevée dans le groupe du citalopram ( $p < 0,05$ ).

<sup>2</sup> Dénominateur utilisé : femmes seulement (n = 623 pour le citalopram; n = 245 pour le placebo).

<sup>3</sup> Dénominateur utilisé : hommes seulement (n = 404 pour le citalopram; n = 181 pour le placebo).

Les effets indésirables suivants ont été plus fréquents dans le groupe placebo que dans le groupe du citalopram : asthénie, dorsalgie, céphalées, étourdissements, constipation, palpitations, insomnie, vue anormale.

### Effets indésirables les plus fréquents

Effets indésirables survenus chez les patients traités par le citalopram pendant les essais cliniques à court terme contrôlés par placebo et dont la fréquence était  $\geq 10\%$  : nausées, sécheresse de la bouche, somnolence et diaphorèse (Tableau 2).

### Relation entre la dose et les effets indésirables

Le lien éventuel entre la dose de citalopram et la fréquence d'un effet indésirable a été examiné dans une étude à doses fixes, à court terme et contrôlée par placebo dans laquelle les patients recevaient le citalopram dosé à 10, 20, 40 ou 60 mg/jour. La fréquence 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 inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) pourrait causer des effets indésirables d'ordre sexuel. En outre, des cas de dysfonction sexuelle prolongée dans lesquels les symptômes ont persisté malgré l'interruption du traitement par les ISRS ont été signalés. 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 effets indésirables d'ordre sexuel associés aux ISRS sont sous-estimés.

Lors d'essais cliniques à court terme et contrôlés par placebo, la fréquence de la baisse 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 dépressifs de sexe masculin recevant le citalopram (n = 404) se chiffrait à respectivement 3,7 %, 6,2 % et 3,2 %. Chez les femmes dépressives recevant le citalopram (n = 623), la fréquence de la baisse de la libido et de l'anorgasmie était

respectivement de 1,3 % et de 1,1 %. La fréquence de chacun de ces effets indésirables était  $\leq 1$  % chez les femmes et les hommes dépressifs recevant un placebo.

### **Variation du poids**

Les patients traités par le citalopram lors d'essais cliniques comparatifs ont subi une perte pondérale d'environ 0,5 kg comparativement à 0 kg dans le groupe placebo.

### **Diminution de la fréquence cardiaque**

Selon les résultats d'analyses rétrospectives des électrocardiogrammes de patients recevant le citalopram ( $n = 779 < 60$  ans et  $n = 313 \geq 60$  ans) et de patients sous placebo ( $n = 74 < 60$  ans et  $n = 43 \geq 60$  ans), le citalopram abaisse 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 oscillait entre 5 et 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 une semaine environ après l'arrêt 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 être lié à la dose ni au sexe. Chez les patients sous placebo, la fréquence cardiaque n'a pas varié. Les différences de fréquence cardiaque entre les patients traités par le citalopram et les patients sous placebo étaient statistiquement significatives. Les paramètres de l'ÉCG, y compris l'intervalle QT, sont demeurés inchangés.

### **Effets indésirables survenus après l'interruption du traitement (ou la diminution de la dose)**

Des effets indésirables ont été signalés à l'arrêt du traitement par le citalopram (surtout après un arrêt brusque), notamment (liste non exhaustive) : étourdissements, rêves inhabituels, troubles sensoriels (entre autres, la paresthésie et la sensation de chocs électriques), agitation, anxiété, indifférence émotionnelle, troubles de la concentration, céphalées, migraines, tremblements, nausées, vomissements, troubles du sommeil (insomnie et rêves intenses compris), confusion, diarrhée, irritabilité, troubles de la vue et transpiration 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 prononcés et/ou persistants chez certains patients. Des symptômes associés à l'interruption du traitement ont également été signalés avec d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine.

### **Autres effets indésirables observés pendant l'évaluation du citalopram avant la commercialisation**

Les effets indésirables énumérés ci-après sont tous les effets indésirables qui ont été signalés pendant le programme de développement clinique du citalopram ( $n = 3652$ ). Tous les effets

signalés sont inclus, sauf ceux qui ont été énumérés dans le tableau 2 et les effets que l'on a observés chez un seul patient. Il est important de souligner que même si les effets signalés se sont produits pendant le traitement par le citalopram, celui-ci n'est pas nécessairement en cause. Les effets indésirables sont classés selon les critères suivants :

- *fréquents* : effets indésirables qui sont survenus à une ou 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 1000;
- *rare* : effets indésirables qui sont survenus chez moins de 1 patient sur 1000.

**Organisme entier – Troubles généraux** : *Fréquents* : symptômes pseudogrippaux, traumatisme non pathologique, douleur. *Occasionnels* : intolérance à l'alcool, réaction allergique, allergies, douleur thoracique, œdème, bouffées de chaleur, douleur aux jambes, malaises, frissons, syncope. *Rare* : œdème périphérique, mort subite, lésion traumatique.

**Troubles cardiovasculaires** : *Fréquents* : hypotension orthostatique, tachycardie. *Occasionnels* : 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. *Rare* : aggravation de l'hypertension, bloc de branche, arrêt cardiaque, trouble coronarien, anomalie de l'ÉCG, trouble cardiaque, phlébite, extrasystoles supraventriculaires.

**Troubles des systèmes nerveux central et périphérique** : *Fréquents* : migraines, paresthésies. *Occasionnels* : démarche anormale, ataxie, convulsions, dysphonie, dystonie, troubles extrapyramidaux, hyperkinésie, hypertonie, hypoesthésie, hypokinésie, contractions musculaires involontaires, crampes dans les jambes, névralgie, trouble de l'élocution, vertiges. *Rare* : anomalie de la coordination, grand mal, hyperesthésies, ptosis, perturbation sensorielle, stupeur.

**Troubles du collagène** : *Rare* : polyarthrite rhumatoïde.

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

**Troubles digestifs** : *Fréquents* : flatulence. *Occasionnels* : colite, abcès dentaire, dysphagie, éructation, gastrite, gastro-entérite, troubles gastro-intestinaux (non précisés), hémorroïdes, salivation accrue, bruxisme, mal de dents. *Rare* : appendicite, œsophagite, ulcère gastrique, reflux gastro-œsophagien, gingivite, stomatite, troubles dentaires, stomatite ulcéreuse.

**Troubles de l'hématopoïèse et du système lymphatique** : *Occasionnels* : anémie, épistaxis, leucocytose, purpura. *Rare* : trouble de la coagulation, hémorragie gingivale, granulocytopenie, hématome, leucopénie, lymphadénopathies, lymphocytose, embolie pulmonaire.

**Troubles hépatiques et biliaires :** *Occasionnels* : cholécystite, cholélithiase, augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase, augmentation du taux d'ALT. *Rares* : bilirubinémie, augmentation du taux d'AST, ictère.

**Troubles métaboliques et nutritionnels :** *Fréquents* : diminution de l'appétit, perte pondérale, gain pondéral. *Occasionnels* : œdème des jambes, xérophtalmie. *Rares* : déshydratation, œdème, hypoglycémie, hypokaliémie, augmentation de la phosphatase alcaline, obésité, soif.

**Troubles de l'appareil locomoteur :** *Occasionnels* : arthralgie, arthrite, arthrose, dystonie, faiblesse musculaire, myalgies. *Rares* : trouble osseux, bursite, ostéoporose, atteinte tendineuse.

**Néoplasmes :** *Rares* : cancer du sein chez la femme.

**Troubles psychiatriques :** *Fréquents* : rêves anormaux, aggravation de la dépression, amnésie, apathie, confusion, dépression, troubles de la concentration, augmentation de l'appétit, troubles 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 de l'appareil reproducteur chez la femme :** *Fréquents* : orgasme anormal. *Occasionnels* : aménorrhée, douleur mammaire, lactation non puerpérale, ménorragie, trouble menstruel, syndrome prémenstruel, salpingite, grossesse non désirée, sécheresse vaginale, vaginite. *Rares* : gonflement des seins, hémorragie vaginale.

**Troubles de l'appareil reproducteur chez l'homme :** *Occasionnels* : trouble pénien, trouble prostatique, trouble testiculaire.

**Troubles immunitaires :** *Occasionnels* : abcès, infection fongique, infection à herpès simplex, otite moyenne, infection virale. *Rares* : infection bactérienne, candidose, septicémie.

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

**Troubles de la peau et des annexes cutanées :** *Fréquents* : prurit, éruptions cutanées. *Occasionnels* : acné, alopecie, dermatite, peau sèche, eczéma, photosensibilisation, psoriasis, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculopapuleuse, changement de couleur de la peau, urticaire. *Rares* : cellulite, hyposudation, hypertrichose, mélanose, prurit anal.

**Troubles sensoriels, visuels, auditifs et vestibulaires :** *Fréquents* : trouble de l'accommodation. *Occasionnels* : conjonctivite, otalgie, douleur oculaire, mydriase, dysgueusie, acouphènes. *Rares* : anomalie oculaire, kératite, photophobie.

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

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

Sans objet.

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

Voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Autres effets indésirables observés pendant l'évaluation du citalopram avant la commercialisation.](#)

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

Sans objet.

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

Sans objet.

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

Les effets indésirables suivants ont été signalés après l'homologation du citalopram, mais comme il s'agit de déclarations spontanées et que ces effets sont 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 de cause à effet avec le traitement par le citalopram.

**Tableau 3 – Effets indésirables déclarés spontanément**

<b>Système ou appareil</b>	<b>Effet indésirable</b>
Troubles sanguins et lymphatiques	Éosinophilie, anémie hémolytique, pancytopenie, thrombocytopenie
Troubles immunitaires	Réaction anaphylactique, hypersensibilité
Troubles endocriniens	Hyperprolactinémie, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyponatrémie, hypokaliémie

<b>Système ou appareil</b>	<b>Effet indésirable</b>
Troubles psychiques	Trouble de l'orgasme (femmes), bruxisme, confusion, délire, hypomanie, crise de panique, instabilité, syndrome de sevrage, rêves inhabituels
Troubles du système nerveux	Acatheisie, choréo-athétose, dyskinésie, trouble extrapyramidal, trouble moteur, myoclonies, syndrome malin des neuroleptiques, neuropathie, nystagmus, syndrome sérotoninergique, syncope, étourdissements, perturbation de l'attention, dysgueusie
Troubles oculaires	Troubles visuels
Troubles cardiaques	Torsades de pointes, arythmie ventriculaire, arrêt cardiaque, arrêt cardiorespiratoire, prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, syndrome du QT long, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, mort subite
Troubles vasculaires	Hypotension orthostatique, vasodilatation
Troubles digestifs	Hémorragies digestives (y compris rectales), pancréatite, constipation
Troubles hépatobiliaires	Hépatite, anomalies des résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Œdème de Quincke, ecchymose, nécrolyse épidermique, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	Rhabdomyolyse
Troubles rénaux et urinaires	Insuffisance rénale aigue
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires	Femmes : ménométrorragies, hémorragie du postpartum* hommes : priapisme, galactorrhée
Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration	Fatigue, aggravation d'une maladie, hyperthermie
Paramètres biologiques	Diminution des concentrations de médicament, diminution du temps de Quick, augmentation des concentrations de médicament, augmentation du temps de Quick
Affections/états liés à la grossesse ou à l'accouchement ou périnataux	Avortement spontané/mort fœtale

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

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

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

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

#### Alcool

Bien que le citalopram n'ait pas potentialisé les effets de l'alcool sur la fonction cognitive et la performance psychomotrice chez des sujets volontaires, l'usage concomitant d'alcool et du citalopram doit être évité.

#### Cimétidine

La dose de citalopram ne doit pas dépasser 20 mg/jour chez les patients sous cimétidine.

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

Les interactions potentielles entre le citalopram et d'autres médicaments agissant sur le SNC n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques. Toutefois, comme le citalopram agit principalement sur le SNC, on doit se montrer aussi prudent que dans le cas des autres ISRS lorsqu'on le prescrit en association avec d'autres agents d'action centrale.

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

Des études *in vitro* effectuées avec des microsomes hépatiques humains indiquent que la biotransformation du citalopram en métabolites déméthylés 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 est un faible inhibiteur des isoenzymes CYP2D6 et CYP2C19, de même qu'un inhibiteur 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 lorsqu'on l'utilise chez des patients qui prennent d'autres médicaments métabolisés principalement par le CYP2D6 et dont l'indice thérapeutique est étroit.

Une étude *in vitro* effectuée avec des microsomes hépatiques humains a montré que, par rapport aux valeurs observées chez les témoins, la formation du desméthylcitalopram, métabolite du citalopram, est de 45 % à 60 % plus lente en présence de kétoconazole, et de 75 % à 85 % en présence d'oméprazole. Comme il n'existe pas de données provenant d'études à

doses multiples sur la pharmacocinétique, on doit envisager le risque de diminution de la clairance du citalopram lorsqu'il est administré en concomitance avec un puissant inhibiteur du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, itraconazole, fluconazole ou érythromycine) ou un puissant inhibiteur du CYP2C19 (p. ex. oméprazole, esoméprazole, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidine).

En raison du risque de prolongation de l'intervalle QT, la dose de citalopram ne doit pas dépasser 20 mg/jour chez les patients qui prennent un inhibiteur du CYP2C19 en concomitance.

En outre, l'administration d'une dose unique d'escitalopram en concomitance avec un traitement par la cimétidine (doses multiples) — inhibiteur non spécifique du CYP — a entraîné d'importantes modifications de la plupart des paramètres pharmacocinétiques de l'escitalopram. Or comme les voies métaboliques de l'escitalopram et du citalopram sont qualitativement semblables, le risque d'interaction devrait normalement être comparable pour ces deux substances. On peut donc extrapoler à partir d'études antérieures sur l'escitalopram.

Plusieurs chercheurs admettent dans leurs publications scientifiques que les principaux constituants du jus de pamplemousse peuvent inhiber l'activité du CYP3A4. Le citalopram est également métabolisé par d'autres enzymes qui ne sont pas perturbées par le jus de pamplemousse, soit le CYP2C19 et le CYP2D6.

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

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

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

### **Médicaments qui prolongent l'intervalle QT**

On recommande de surveiller l'ÉCG chez les patients qui reçoivent du citalopram en concomitance avec des médicaments qui prolongent l'intervalle QT ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS, Prolongation de l'intervalle QT, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction cardiovasculaire, Prolongation de l'intervalle QT et torsades de pointes, 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit, 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Cimétidine et Isoenzymes du cytochrome P<sub>450</sub>, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### **Médicaments qui prolongent l'intervalle QT/QTc**

L'administration concomitante de citalopram et d'un autre médicament qui prolonge l'intervalle QT/QTc doit être considérée avec soin, afin de déterminer si les avantages du traitement l'emportent sur les risques. La liste ci-dessous, qui ne se veut pas exhaustive, présente quelques-uns des médicaments associés à une prolongation de l'intervalle QT/QTc et/ou à des torsades de pointes. La classe chimique/pharmacologique est précisée si certains agents de ladite classe — mais pas forcément la totalité — ont été associés à une prolongation de l'intervalle QT/QTc et/ou à des torsades de pointes.

- antiarythmiques de classe IA (p. ex. procainamide, 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 antibiotiques analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, télichromycine, 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<sub>3</sub>) (p. ex. ondansétron);
- inhibiteurs des tyrosine-kinases (p. ex. sunitinib, nilotinib, lapatinib);
- inhibiteurs des histone-désacétylases (p. ex. vorinostat);
- agonistes des récepteurs bêta<sub>2</sub>-adrénergiques (p. ex. salmétérol, formotérol).

L'emploi du citalopram doit être considéré avec soin chez les patients qui prennent concomitamment des médicaments susceptibles de perturber l'équilibre électrolytique ([voir Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Hyponatrémie](#)), notamment dans le cas des agents ci-dessous :

- diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques et agents apparentés;
- laxatifs et lavements;
- amphotéricine B;
- corticostéroïdes en doses élevées.

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

L'administration concomitante d'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) et d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) a été associée à des réactions indésirables graves, parfois mortelles, notamment : hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, et altération de l'état mental, y compris une agitation extrême progressant vers le délire et le coma. Ces réactions ont aussi été signalées chez des patients qui avaient récemment mis fin à leur traitement par un ISRS et venaient d'amorcer un traitement par un IMAO. Dans certains cas, les symptômes

étaient évocateurs du syndrome sérotoninergique ou du syndrome malin des neuroleptiques. Par conséquent, le citalopram ne doit pas être administré en association avec un IMAO ou dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO (ce qui comprend le linézolide, un antibiotique qui est également un inhibiteur non sélectif réversible de la MAO ainsi que le bleu de méthylène, qui est un IMAO). De même, un délai minimum de 14 jours après l'arrêt d'un traitement par le citalopram doit s'écouler avant d'amorcer un traitement par un IMAO (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, Inhibiteurs de la monoamine-oxydase](#)).

### **Médicaments sérotoninergiques**

Compte tenu du mode d'action du citalopram et du risque de syndrome sérotoninergique, il faut se montrer prudent si l'on administre le citalopram en concomitance avec d'autres agents susceptibles d'agir sur les voies sérotoninergiques, comme le tryptophane, les triptans, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, le lithium, le millepertuis, le fentanyl et ses analogues, le dextrométhorphan, les opioïdes (incluant la méthadone, la buprénorphine et le tramadol, le fentanyl et ses analogues, le tapentadol, la mépéridine et la pentazocine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques \(SMN\)](#)). L'utilisation concomitante de citalopram 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 5-HT<sub>1</sub>)**

Des cas de syndrome sérotoninergique potentiellement mortels ont été signalés 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 l'état clinique du patient justifie l'administration concomitante de citalopram et d'un triptan, on recommande une étroite surveillance du patient, surtout au début du traitement et lors de toute augmentation posologique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques \(SMN\)](#)).

### **Escitalopram (p. ex. CIPRALEX)**

Le citalopram est un mélange racémique dont l'effet pharmacologique provient de l'énantiomère S. Comme l'escitalopram est l'isomère actif du mélange racémique, ces deux agents ne doivent pas être administrés en concomitance.

### **Autres médicaments**

Aucune interaction pharmacodynamique n'a été observée lors d'essais cliniques où le citalopram a été administré 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, Généralités, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation.](#)

#### 9.4 Interactions médicament-médicament

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

Les études décrites dans la présente section ont été effectuées chez de jeunes volontaires en bonne santé, des hommes pour la plupart. En outre, certaines études, à savoir 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 le citalopram était administré à plusieurs reprises afin d'atteindre l'état d'équilibre. Par conséquent, on ne dispose pas de données recueillies chez des patients qui recevaient ces médicaments de façon continue à des doses thérapeutiques.

**Tableau 4 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles**

Médicament (dénomination propre/commune)	Source de preuve	Effet	Recommandations cliniques
<b>Carbamazépine</b>	EC	La carbamazépine, dont la dose a été augmentée à 400 mg/jour, a été administrée seule pendant 21 jours, puis en concomitance avec le citalopram (40 mg/jour) pendant 14 autres jours. Le citalopram n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de la carbamazépine, un substrat du CYP3A4, ni de son métabolite, la carbamazépine époxydée.	Comme la carbamazépine est un inducteur des enzymes microsomiales, le risque d'augmentation de la clairance du citalopram sous l'effet de l'administration de la carbamazépine doit être envisagé si les deux médicaments sont administrés en concomitance.

Médicament (dénomination propre/commune)	Source de preuve	Effet	Recommandations cliniques
<b>Cimétidine</b>	EC	Le citalopram a été administré à raison de 40 mg/jour pendant 29 jours. Au cours des 8 derniers jours du traitement, de la cimétidine (400 mg deux fois par jour) a été ajoutée au schéma thérapeutique. En présence de cimétidine, un puissant inhibiteur du cytochrome P <sub>450</sub> (CYP2D6, CYP3A4 et CYP1A2) hépatique, la C <sub>max</sub> et l'ASC du citalopram ont augmenté de respectivement 39 % et 41 %.	La prudence s'impose lorsque de fortes doses de citalopram et de cimétidine sont administrées simultanément. <b>La dose maximale de citalopram recommandée est de 20 mg/jour chez les patients qui prennent de la cimétidine en concomitance.</b>
<b>Digoxine</b>	EC	L'administration de citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours) n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de la digoxine (dose unique de 1 mg), mais les concentrations sériques du citalopram étaient légèrement plus faibles en présence de digoxine.	
<b>Escitalopram</b>	T	L'escitalopram est l'isomère actif du citalopram racémique.	Les deux agents ne doivent pas être administrés en concomitance.
		L'administration concomitante de citalopram (40 mg/jour	On ignore la portée clinique de cette observation.

Médicament (dénomination propre/commune)	Source de preuve	Effet	Recommandations cliniques
<b>Imipramide/Désipramine</b>	EC	pendant 10 jours) et de l'imipramine, un antidépresseur tricyclique (dose unique de 100 mg) n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre des médicaments. Cependant, en présence du 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 le citalopram n'entrave pas la déméthylation de l'imipramine en désipramine, mais qu'il inhibe le métabolisme de la désipramine en son métabolite 2-hydroxylé. L'imipramine et la désipramine sont tous deux des substrats du CYP2D6.	L'administration concomitante de citalopram et d'imipramine/désipramine commande la prudence.
<b>Kétoconazole</b>	EC	L'administration concomitante de citalopram (dose unique de 40 mg) et de kétoconazole (dose unique de 200 mg), puissant inhibiteur du CYP3A4, a abaissé de 21 % la C <sub>max</sub> du kétoconazole, mais n'a	

Médicament (dénomination propre/commune)	Source de preuve	Effet	Recommandations cliniques
		pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du citalopram.	
<b>Lévomépromazine</b>	EC	L'administration concomitante de citalopram (40 mg/jour pendant 10 jours) et d'une dose unique de 50 mg de lévomépromazine (inhibiteur du CYP2D6) n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre des médicaments.	
<b>Lithium</b>	EC	L'administration concomitante 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 des médicaments.	Comme le lithium peut augmenter la neurotransmission sérotoninergique, l'administration concomitante de ces deux médicaments commande la prudence.
<b>Métoprolol</b>	EC	L'administration concomitante de citalopram (40 mg/jour pendant 22 jours) et de métoprolol, un bêta-bloquant adrénergique (dose unique de 150 mg), a fait doubler les concentrations plasmatiques du métoprolol. Cependant,	

Médicament (dénomination propre/commune)	Source de preuve	Effet	Recommandations cliniques
		l'effet du métoprolol, substrat du CYP2D6, sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque n'a pas été modifié.	
<b>Oméprazole</b>	EC	Inhibiteur du CYP2C19	L'administration concomitante d'oméprazole (30 mg une fois par jour pendant 6 jours), inhibiteur du CYP2C19, et d'escitalopram (dose unique de 20 mg le 5 <sup>e</sup> jour) a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C <sub>max</sub> de l'escitalopram d'environ 50 % et 10 %, respectivement. En raison du risque de prolongation de l'intervalle QT, on recommande que la dose maximale de citalopram ne dépasse pas 20 mg/jour chez les patients qui prennent un inhibiteur du CYP2C19 en concomitance.
<b>Pimozide</b>	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de 2 mg de pimozide, un antipsychotique, et de 40 mg de citalopram une fois par jour pendant 11 jours lors d'une étude croisée à double insu menée chez de jeunes adultes en bonne santé a été associée, par rapport à	L'utilisation concomitante de citalopram et de pimozide est contre-indiquée ( <a href="#">voir 2 CONTRE-INDICATIONS, Pimozide</a> ).

Médicament (dénomination propre/commune)	Source de preuve	Effet	Recommandations cliniques
		l'administration du pimozone et d'un placebo, à une hausse moyenne d'environ 12 ms de l'intervalle QTc au t <sub>max</sub> . On ignore quel est le mécanisme de cette interaction pharmacodynamique apparente, qui ne s'accompagnait pas d'une interaction pharmacocinétique significative sur le plan clinique.	
<b>Ritonavir</b>	EC	Substrat du CYP3A4	L'administration concomitante d'une dose unique de ritonavir (600 mg), substrat et puissant inhibiteur du CYP3A4, et d'escitalopram (20 mg) n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre des médicaments.
<b>Théophylline</b>	EC	L'administration concomitante de citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours) et de théophylline, substrat du CYP1A2 (dose unique de 300 mg), n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de la théophylline.	
		L'administration	

Médicament (dénomination propre/commune)	Source de preuve	Effet	Recommandations cliniques
<b>Triazolam</b>	EC	concomitante de citalopram (augmentation posologique jusqu'à 40 mg/jour sur 28 jours) et de triazolam, substrat du CYP3A4 (dose unique de 0,25 mg), n'a pas entraîné de modification significative des paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre des médicaments.	
<b>Warfarine</b>	EC	L'administration de citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours) n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques (temps de Quick) d'une dose unique de 25 mg de warfarine, substrat du CYP3A4 et du CYP2C9.	

EC : Essai clinique; T : Interaction théorique

### 9.5 Interactions médicament-aliments

Bien qu'il soit théoriquement possible 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, Cimétidine et Isoenzymes du cytochrome P<sub>450</sub>](#)).

### 9.6 Interactions médicament-herbes médicinales

**Millepertuis** : Tout comme dans le cas des autres ISRS, l'administration concomitante de citalopram et de millepertuis peut donner lieu à des interactions pharmacodynamiques et entraîner ainsi des effets indésirables.

## **9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

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

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

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 qu'a le citalopram d'inhiber le recaptage de la sérotonine dans les neurones du système nerveux, potentialisant ainsi l'activité de ce neuromédiateur. 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 n'a aucune affinité, ou alors une affinité très faible, pour un grand nombre de récepteurs, notamment les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, les récepteurs dopaminergiques D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>, les récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  et  $\beta$ , les récepteurs histaminergiques H<sub>1</sub>, les récepteurs muscariniques ainsi que les récepteurs des benzodiazépines et des opiacés.

### **10.3 Pharmacocinétique**

#### **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 de distribution apparent ( $V_d$ ) $\beta$  était d'environ 12 L/kg (variant de 9 à 17 L/kg), ce qui dénote une distribution tissulaire marquée; lorsque le médicament était administré par voie orale, le ( $V_d$ ) $\beta$  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. À une dose quotidienne de 40 mg, la concentration plasmatique moyenne est d'environ 83 ng/mL (n = 114), les extrêmes étant de 30 et 200 ng/mL. Le citalopram ne s'accumule pas durant un traitement prolongé. 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 desméthylcitalopram (DCT), en didesméthylcitalopram (DDCT), en citalopram-*N*-oxyde ainsi qu'en un dérivé désaminé de l'acide propionique. Des études *in vitro* ont démontré que le DCT, le DDCT et le citalopram-*N*-oxyde inhibent aussi le recaptage neuronal de la sérotonine, mais ils sont moins sélectifs et moins puissants que la molécule mère et leur portée clinique est mineure. Le citalopram inchangé est le principal composé retrouvé dans le plasma.

Des études *in vitro* indiquent que la biotransformation du citalopram en métabolites déméthylés dépend à la fois des isoenzymes CYP2C19 et CYP3A4 et, dans une moindre mesure, de l'isoenzyme CYP2D6. Chez les métaboliseurs lents (CYP2C19), on recommande une dose initiale de 10 mg ([voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Métaboliseurs lents des substrats du CYP2C19](#)).

## Élimination

La demi-vie d'élimination du citalopram ( $t_{1/2\beta}$ ) est d'environ 37 heures (variant de 30 à 42 heures), ce qui autorise la recommandation d'une seule prise quotidienne. La clairance plasmatique systémique ( $Cl_s$ ) 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 % (variant de 6 % à 21 %) de la dose quotidienne est excrétée dans les urines sous forme de citalopram inchangé.

## Populations et cas particuliers

- **Enfants** : L'emploi du citalopram n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans ([voir 1.1 Enfants](#)).

- **Personnes âgées** : Des patients 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 Dose 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 patients présentant une insuffisance hépatique, la demi-vie du citalopram était environ 2 fois plus longue (83 heures par rapport à 37 heures), et on a observé 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, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Insuffisance hépatique et 4.2 Dose 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 par rapport à 37 heures. Toutefois, 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 chez des patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 20 mL/min).

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Les comprimés TEVA-CITALOPRAM doivent être conservés dans un endroit sec, à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

## 12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

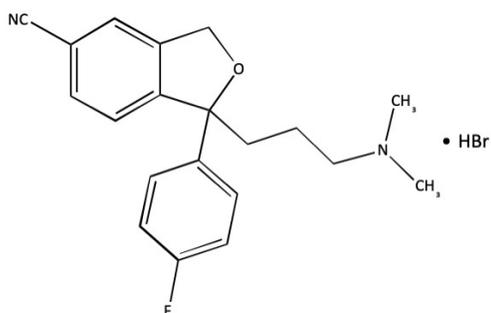
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Bromhydrate de citalopram

Dénomination systématique : Bromhydrate de (R, S)-1-[3-(diméthylamino)propyl]-1-(*p*-fluorophényl)-5-phtalancarbonitrile

Formule et masse moléculaires : C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>BrFN<sub>2</sub>O; 405,35

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre cristalline, blanche ou blanchâtre, ne dégageant qu'une odeur très légère.

Point de fusion : 184 °C-188 °C

Solubilité : Soluble dans le méthanol, l'éthanol et l'acétonitrile  
Modérément soluble dans l'eau et l'acétone  
Légèrement soluble dans l'alcool isopropylique, le toluène et la 2-butanone  
Entièrement soluble dans le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, le chloroforme et le chlorure de méthylène

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Plan des essais et démographie des études

Voir [14.2 Résultats d'étude](#).

### 14.2 Résultats d'étude

L'efficacité du citalopram dans le traitement de la dépression a été établie dans cinq études contrôlées par placebo chez des patients souffrant de dépression majeure selon les critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-III ou 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-Asberg (MADRS), ainsi que sur l'échelle d'impression globale clinique CGI (*Clinical Global Impression*). Sur les échelles HAMD et MADRS, on évaluait le score total, certains éléments individuels et le pourcentage de répondeurs (la réponse se définissait par une baisse du score total d'au moins 50 % par rapport aux valeurs de départ sur les échelles HAMD et MADRS).

Dans le cadre d'une étude à doses fixes de 6 semaines dont l'objectif était de déterminer le lien entre la dose et la réponse, les patients ont reçu le citalopram dosé 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 la dose plus faible et le placebo, sauf dans les résultats obtenus sur l'échelle MADRS; sur cette échelle, le pourcentage de « répondeurs » était significativement plus élevé dans tous les groupes traités par le citalopram que dans le groupe placebo.

Dans une deuxième étude à doses flexibles d'une durée de 4 semaines, 85 % des patients dépressifs répondaient aux critères de la mélancolie. À l'admission, 89 et 91 patients ont été répartis de façon aléatoire dans les groupes citalopram et placebo, respectivement. Cette étude est la seule où les hommes étaient plus nombreux que les femmes (64 % p/r à 36 %). La dose initiale de citalopram, 20 mg/jour, pouvait être augmentée jusqu'à la dose maximale tolérée ou la dose maximale de 80 mg/jour. Chez les patients recevant le citalopram, on a observé une amélioration significativement plus marquée que chez les patients sous 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 à doses fixes d'une durée de 6 semaines, les patients ont reçu le citalopram dosé à 20 ou 40 mg/jour, ou un placebo (n = 64 à 70 par groupe). Chez les patients recevant le citalopram à 40 mg/jour, on a observé une amélioration significativement plus marquée que

chez les patients recevant un placebo. La différence entre la dose la plus faible de citalopram et le placebo n'était pas significative.

Dans le cadre d'une autre étude à doses fixes de 6 semaines, les patients ont reçu le citalopram dosé 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 citalopram que chez ceux du groupe placebo, la différence entre les groupes recevant un traitement actif et le groupe témoin n'a pas atteint le seuil de signification statistique en raison d'un taux élevé de réponse dans le groupe placebo, c'est-à-dire d'une amélioration substantielle au sein de ce groupe.

Une étude à doses flexibles d'une durée de 6 semaines a été menée chez des patients dépressifs âgés (l'âge moyen des hommes et des femmes était de 75 et de 77 ans, respectivement) afin de déterminer l'effet antidépresseur et l'innocuité du citalopram dans ce sous-groupe de patients. Le nombre de patients recevant le citalopram était de 98 et le nombre de patients recevant un placebo était de 51. En vertu du protocole, les patients pouvaient être inclus dans l'étude malgré un score initial sur l'échelle HAMD plus bas que le score généralement admis ( $\geq 18$  dans les études cliniques). Toutefois, seul un faible pourcentage de patients affichait un score inférieur à 18 sur l'échelle HAMD au moment de leur admission. La dose de citalopram est passée de 10 mg/jour au départ à un maximum de 30 mg/jour. Les patients traités par le citalopram affichaient une amélioration significative plus marquée que les patients dans le groupe placebo. La dose finale de citalopram était de 10, 20 et 30 mg/jour chez 5 %, 51 % et 44 % des patients, respectivement.

L'efficacité du citalopram dans la prévention des rechutes a été évaluée dans le cadre de deux études à long terme. Les patients dépressifs ayant répondu au citalopram pendant la période initiale de 6 ou 8 semaines de traitement symptomatique (doses fixes de 20 ou 40 mg/jour dans une première étude et doses flexibles de 20 à 60 mg/jour dans la deuxième étude) ont été répartis de façon aléatoire dans un groupe poursuivant le traitement par le citalopram ou un groupe recevant un placebo. Le nombre de patients recevant le citalopram était de 257 et le nombre de patients recevant un placebo de 116. Dans les deux études, chez les patients qui ont poursuivi le traitement par le 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 l'étude à doses fixes, les taux de rechute étaient comparables pour les doses de 20 et de 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 flexibles, le taux de rechute était de 14 % et de 24 % dans les groupes citalopram et placebo, respectivement.

Bien que la majorité des patients (76 %) aient poursuivi le traitement par le citalopram dosé à 20 ou 40 mg/jour pendant la majeure partie de l'étude, certains patients ont reçu 60 mg/jour alors que quelques patients ont été maintenus à une dose inférieure à 20 mg/jour.

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau 5 ci-après présente une comparaison de la biodisponibilité des comprimés TEVA-CITALOPRAM à 40 mg (Teva Canada Limitée, Canada) et de celle des comprimés Celexa<sup>®</sup> à 40 mg (Lundbeck, Canada Inc., Canada), évaluées dans le cadre d'une étude croisée à répartition aléatoire comprenant l'administration d'une dose unique à 28 sujets de sexe masculin à jeun, en bonne santé et âgés de 18 à 55 ans.

**TABLEAU 5 – RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE**

Citalopram (1 × 40 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Teva-Citalopram*	Celexa <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>0-72</sub> (ng•h/mL)	1 302,429 1335,303 (21)	1357,889 1395,536 (24)	95,92	92,09 - 99,90
C <sub>max</sub> (ng/mL)	41,188 41,996 (17)	45,595 46,613 (21)	90,33	85,32 - 95,64
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	4,48 (32)	3,90 (39)		

\* Comprimés de citalopram à 40 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

<sup>†</sup> Comprimés Celexa<sup>®</sup> à 40 mg (Lundbeck Canada Inc., Canada), achetés au Canada.

<sup>§</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (% CV).

Remarque : Compte tenu de la demi-vie considérable du citalopram et de la méthodologie de l'étude, il n'a pas été possible de déterminer l'ASC<sub>i</sub> et la t<sub>1/2</sub> avec précision, aussi ces deux paramètres ne figurent-ils pas dans le tableau ci-dessus.

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

#### Toxicité aiguë

La DL<sub>50</sub> du citalopram varie entre 900 et 1700 mg/kg après l'administration orale et entre 38 et 74 mg/kg après l'administration intraveineuse. Cependant, quelques décès ont également été observés 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<sub>50</sub> ou supérieures à celle-ci.

**Tableau 6 – DL<sub>50</sub> chez la souris et le rat (mg/kg de poids corporel)**

Espèces	Sexe	Voie d'administration				
		i.v.	p.o.	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	-	-

Plusieurs études de toxicité ont été effectuées 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 tonico-cloniques 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 1950 ng/mL.

#### *Effets cardiovasculaires*

Le citalopram a bloqué les canaux hERG d'expression hétérologue dans des cellules ovariennes de hamster chinois transfectées à des doses telles, que la CI<sub>50</sub> a été évaluée à 4 µM.

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 tension artérielle et de la fréquence cardiaque. L'administration d'une dose de 10 mg/kg a causé une tachycardie et une augmentation de la tension artérielle. Le tracé ÉCG est demeuré inchangé.

Chez le chat anesthésié, l'administration par voie orale d'une dose unique de 35 mg/kg a eu pour effet de diminuer les paramètres suivants : tension artérielle moyenne, tension télodiastolique du ventricule gauche, contractilité, performance cardiaque, volume d'éjection systolique et débit cardiaque. Les résistances périphériques ont augmenté. Les anomalies du tracé ÉCG comprenaient une altération de la conduction, des modifications du rythme et une inversion de l'onde T chez 2 des 6 chats.

#### Convulsions, arythmie et décès chez le chien

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

Les études ont démontré que, chez le chien :

- La perfusion par voie 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., des doses plus fortes de citalopram pouvaient être perfusées, soit jusqu'à concurrence de 70 mg/kg (6800 ng/mL). Des convulsions et des décès ont également été observés après administration orale, à des niveaux plasmatiques supérieurs à 1950 ng/mL de citalopram.
- La perfusion par voie i.v. de didesméthylcitalopram dans un éventail posologique de 5 à 22 mg/kg a causé une prolongation de l'intervalle QT. À la dose de 5 mg/kg correspondaient des concentrations sanguines de 300 ng/mL du métabolite. La prolongation de l'intervalle QT était proportionnelle à la dose.
- Lorsqu'on a perfusé simultanément du citalopram dosé à 20 mg/kg et du didesméthylcitalopram 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 didesméthylcitalopram de 1950 ng/mL et de 300 ng/mL, respectivement.

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

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

#### Toxicité à long terme

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 (chiens et rats) et 2900 ng/mL (souris) ainsi qu'à des concentrations substantielles de desméthylcitalopram [jusqu'à environ 1800 ng/mL (rats), 600 ng/mL (chiens), 1150 ng/mL (souris)] et de didesméthylcitalopram [jusqu'à environ 650 ng/mL (rats), 600 ng/mL (chiens), 300 ng/mL (souris)]. En plus des troubles fonctionnels et comportementaux caractéristiques d'une stimulation sérotoninergique exagérée (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 observées chez le rat.

### Toxicocinétique

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

Espèces	Étude	Dose (mg/kg)	CT <sup>a</sup> (ng/mL)	DCT <sup>b</sup> (ng/mL)	DDCT <sup>c</sup> (ng/mL)
<b>Rat<sup>d</sup></b>	Étude de toxicité, p.o., d’une durée de 12 mois (dans la 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
<b>Chien<sup>e</sup></b>	Étude de toxicité, p.o., d’une durée de 12 mois (en capsules)	1	19	22	95
		3	350	170	314
		8	1218	586	574
<b>Humain</b>	Doses multiples, p.o., pendant 6 semaines	0,3	39	13	3,7
		0,6	83	28	5,2
		0,9	121	41	6,3

a : citalopram; b : desméthylcitalopram; c : didesméthylcitalopram; d : valeur moyenne à la semaine 52; 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 des métabolites déméthylés sont considérablement plus élevées chez l’animal que chez l’homme. La dose approximative de 0,9 mg/kg chez l’humain correspond à la dose maximale recommandée de 60 mg/jour, et celle de 0,6 mg/kg correspond à la plus forte dose clinique actuellement recommandée, à savoir 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, tandis que les concentrations du métabolite didéméthylé sont presque 100 fois plus élevées. Chez le rat, la concentration maximale sans effet observé n’a pas pu être établie dans le cadre cette étude; à faible dose, on a observé une vacuolisation minimale des hépatocytes avec infiltration lipidique, de même qu’une accumulation de cellules spumeuses dans les poumons. Ces changements étaient réversibles. Chez le chien, la concentration maximale sans effet observé était de 3 mg/kg.

### Infiltration lipidique du foie chez les rongeurs

Une 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. Ce 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. Une infiltration lipidique du foie a également été observée chez les rats mâles 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 minimale à la dose de 200 mg/kg/jour.

#### Phospholipoiïdose chez les rongeurs

La phospholipoiïdose, 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 phospholipoiïdose a été mise en évidence au cours d'une étude de 52 semaines chez les rats 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 quotidienne de 100 mg/kg. Les deux effets ont disparu en 3 à 4 semaines.

#### Dégénérescence/atrophie rétiniennes chez le rat

Dans l'étude de carcinogénicité 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 relevé une fréquence et une gravité accrues de dégénérescence et d'atrophie rétiniennes dans le groupe recevant du citalopram à forte dose (80 mg/kg/jour). 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 de 52 semaines chez le rat, le citalopram a été associé à une atrophie testiculaire aux doses de 60 et 120 mg/kg/jour.

**Carcinogénicité :** Au cours d'études, aucun signe de potentiel carcinogène n'a été observé chez des souris ayant reçu des doses quotidiennes de citalopram de 40 à 240 mg/kg (1,5 an) et chez des rats ayant reçu des doses quotidiennes de 8 à 80 mg/kg (2 ans). On a observé une augmentation de la fréquence des cas de cancer de l'intestin grêle chez les rats ayant reçu des doses de citalopram de 8 et 24 mg/kg/jour, mais non chez les rats ayant reçu 80 mg/kg/jour.

**Génotoxicité :** Le citalopram n'a exercé aucune activité mutagène dans la plupart des tests *in vitro* (test de Ames dans les cultures de *Salmonella*; test d'aberrations chromosomiques dans les

cultures de lymphocytes humains; test de mutations géniques sur 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 de Ames sur des cultures de *Salmonella* et test sur des cellules pulmonaires de hamster chinois).

**Toxicologie relative à la reproduction et au développement :** Le citalopram n'a pas modifié la capacité reproductive chez des rats qui recevaient des doses atteignant 16 mg/kg/jour (mâles) ou 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 observés à la dose de 32 mg/kg/jour. Ces effets incluaient notamment quelques cas 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 menée 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).

L'administration, pendant la période d'organogenèse, de 32, 56 ou 112 mg/kg/jour de citalopram par voie orale à des rates gravides, lors d'une étude sur le développement embryofœtal, a entraîné une diminution de la croissance et de la survie embryo-fœtales à la forte dose – équivalant à environ 27 fois la dose maximale recommandée en mg/m<sup>2</sup> chez l'être humain (DMRH), à savoir 40 mg/jour –, de même qu'une augmentation de la fréquence des anomalies fœtales (cardiovasculaires et squelettiques, notamment). Cette dose s'est également révélée toxique pour la mère (manifestations cliniques, diminution du gain pondéral). La dose sans effet sur le développement, soit 56 mg/kg/jour, est environ 9 fois plus élevée que la DMRH en mg/m<sup>2</sup>. Aucune augmentation des anomalies fœtales n'a été observée dans une deuxième étude sur le développement embryofœtal menée chez le rat avec des doses comparables.

L'administration de doses de citalopram allant jusqu'à 16 mg/kg/jour, soit environ 5 fois la DMRH (en mg/m<sup>2</sup>), n'a entraîné aucun effet délétère sur le développement embryofœtal des petits lors d'une étude menée chez le lapin. Ainsi des effets tératogènes ont été observés à une dose toxique pour la mère lors d'une étude sur le développement embryofœtal menée chez le rat, mais cette observation n'a pas été corroborée lors d'une deuxième étude menée chez le rat ni lors d'une étude menée chez le lapin.

Une augmentation de la mortalité et un retard de croissance persistant ont été observés au cours des 4 premiers jours de vie des ratons nés des mères ayant reçu la plus élevée des doses – équivalant à environ 5 fois, en mg/m<sup>2</sup>, la DMRH – lors d'une étude dans laquelle des rates ont reçu des doses de citalopram de 4,8, 12,8 ou 32 mg/kg/jour à partir de la fin de la gestation jusqu'à la fin du sevrage. La dose sans effet toxique, à savoir 12,8 mg/kg/jour, est

approximativement 2 fois plus élevée (en mg/m<sup>2</sup>) que la DMRH. Des effets semblables ont été observés sur la mortalité et la croissance de la progéniture de femelles ayant reçu des doses  $\geq 24$  mg/kg/jour pendant toute la gestation ainsi qu'au début de l'allaitement, doses équivalant à environ 4 fois (en mg/m<sup>2</sup>) 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 des spermatozoïdes.

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

Monographie de Celexa® (comprimés de 10, 20 et 40 mg), N° de contrôle : 253406. Lundbeck Canada Inc., Montréal, Canada. 30 décembre 2021.

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

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

#### PrTEVA-CITALOPRAM

Comprimés de bromhydrate de citalopram

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

#### À quoi TEVA-CITALOPRAM sert-il?

TEVA-CITALOPRAM est employé pour soulager les symptômes de la dépression chez l'adulte. Si vous le prenez pendant une période prolongée, votre médecin évaluera en permanence si TEVA-CITALOPRAM est toujours sûr et efficace dans votre cas.

#### Comment TEVA-CITALOPRAM agit-il?

Considéré comme un antidépresseur, TEVA-CITALOPRAM fait partie d'un groupe de médicaments appelés *inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)*.

TEVA-CITALOPRAM agit en augmentant les taux d'une substance chimique — appelée sérotonine — dans le cerveau.

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

Ingrédient médicinal : Citalopram (sous forme de bromhydrate de citalopram).

Ingrédients non médicinaux : Amidon de maïs, cellulose microcristalline, copovidone, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, glycérine, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et stéarate de polyoxyéthylène.

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

Comprimés de 10 mg, 20 mg ou 40 mg.

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

- vous êtes allergique au bromhydrate de citalopram;
- vous êtes allergique à tout autre ingrédient de TEVA-CITALOPRAM ou à l'un des constituants du contenant;
- vous prenez également du pimozide, agent utilisé pour le traitement de la schizophrénie;
- vous prenez ou avez récemment pris des antidépresseurs de la famille des *inhibiteurs de la monoamine-oxydase*, tels que le sulfate de phénelzine, la tranlycypromine ou le moclobémide, ou d'autres inhibiteurs de la monoamine-oxydase, comme le linézolide, le bleu de méthylène ou la sélégiline;
- vous vous êtes fait dire que vous présentiez un allongement de l'intervalle QT (anomalie de l'activité électrique du cœur) ou avez reçu un diagnostic de syndrome du QT long congénital.

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

- souffrez de problèmes cardiaques;
- êtes diabétique, car TEVA-CITALOPRAM peut compliquer la maîtrise de la glycémie (taux de sucre sanguin);

- souffrez de problèmes hépatiques (foie) ou rénaux (rein);
- avez des crises d'épilepsie ou en avez déjà eu;
- avez ou avez déjà eu des épisodes de manie ou avez reçu un diagnostic de trouble bipolaire;
- suivez un traitement par électrochocs (électroconvulsivothérapie);
- présentez un trouble de la coagulation ou que votre taux de plaquettes est faible;
- avez des antécédents familiaux de prolongation de l'intervalle QT/QTc (anomalie de l'activité électrique du cœur);
- vous présentez un déséquilibre électrolytique quelconque, comme un faible taux de potassium, de magnésium ou de calcium sanguin, ou souffrez d'une affection qui pourrait produire un tel déséquilibre, comme des vomissements, de la diarrhée ou une déshydratation;
- avez récemment subi une fracture ou si l'on vous a dit que vous souffriez d'ostéoporose ou que vous avez des facteurs de risque d'ostéoporose;
- prenez ou avez pris des médicaments (d'ordonnance ou non) au cours des 14 derniers jours, en particulier des inhibiteurs de la monoamine oxydase, du pimozide ou tout autre antidépresseur, des triptans (utilisés pour le traitement de la migraine), du lithium, des opioïdes (entre autres pour le traitement de la douleur ou de la toxicomanie) ou des médicaments contenant du tryptophane;
- souffrez de dépendance à l'alcool ou aux drogues illicites;
- prenez du millepertuis, plante médicinale utilisée pour le traitement de la dépression.

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

- Il est important que vous informiez régulièrement le médecin de la manière dont vous vous sentez pendant le traitement par TEVA-CITALOPRAM.
- TEVA-CITALOPRAM ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

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

Il peut arriver qu'au lieu d'aller mieux, certains patients se sentent moins bien lorsqu'ils commencent à prendre TEVA-CITALOPRAM ou que leur dose est modifiée. En pareil cas, des sentiments d'agitation, d'anxiété, d'hostilité ou d'impulsivité peuvent apparaître ou s'aggraver.

#### **Automutilation ou suicide**

Idées et comportements suicidaires peuvent survenir à tout âge mais sont plus probables chez les 18-24 ans. S'il arrivait que vous ayez l'envie de vous blesser ou de vous enlever la vie, communiquez avec votre médecin ou rendez-vous à un hôpital **sur-le-champ**. De tels comportements ou pensées sont plus probables si vous avez déjà envisagé de vous faire du mal ou d'attenter à vos jours dans le passé. Si tel est le cas, faites-en part à votre médecin, afin qu'il vous surveille de plus près pendant votre traitement par TEVA-CITALOPRAM.

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

#### **Activation de la manie**

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

### **Problèmes de saignement**

Avant de prendre TEVA-CITALOPRAM, informez votre médecin de tout problème de coagulation que vous pourriez avoir, y compris un faible taux de plaquettes. Les médicaments de la classe dont TEVA-CITALOPRAM fait partie peuvent augmenter le risque de saignements — tels qu'épistaxis (saignement de nez) et ecchymoses (bleus) — voire d'hémorragie mortelle. Cet effet est plus probable si vous avez des antécédents de troubles hémorragiques ou si vous prenez d'autres médicaments connus pour affecter la coagulation sanguine. Demandez à votre médecin quels sont les médicaments qui peuvent augmenter les saignements.

### **Grossesse**

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

### **Effets sur le nouveau-né**

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

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

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

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

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

### **Allaitement**

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

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

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

### **Toxicité sérotoninergique**

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

Les symptômes de la toxicité sérotoninergique comprennent les manifestations suivantes :

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

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

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

### **Risque de fracture osseuse**

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

### **Glaucome à angle fermé**

TEVA-CITALOPRAM peut causer une dilatation de la pupille, ce qui peut provoquer une crise aiguë de glaucome chez le patient dont les angles oculaires sont étroits. Un examen des yeux avant le début du traitement par TEVA-CITALOPRAM pourrait vous aider à déterminer si vous risquez de développer un glaucome à angle fermé. Obtenez une aide médicale d'urgence si :

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

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

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

### **Symptômes de sevrage**

Communiquez avec votre médecin avant d'interrompre le traitement ou de réduire votre dose de TEVA-CITALOPRAM. Si vous cessez de prendre TEVA-CITALOPRAM subitement ou réduisez la dose brusquement, ou si vous ratez une dose, vous pourriez avoir des symptômes tels qu'étourdissements, perturbations du sommeil, rêves étranges, troubles sensoriels — comme une sensation de chocs électriques —, agitation, anxiété, maux de tête,

tremblements, nausées, vomissements. Si vous avez de tels symptômes, ou tout autre symptôme d'ailleurs, mentionnez-le à votre médecin immédiatement, car il pourrait décider d'ajuster votre posologie afin de les atténuer.

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

#### **Interactions médicamenteuses graves**

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

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

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

- médicaments qui traitent les troubles du rythme cardiaque (antiarythmiques);
- antipsychotiques, pour le traitement de la schizophrénie;
- opioïdes (pour traiter la douleur ou la toxicomanie ou pour l'anesthésie), tels que méthadone, buprénorphine, tramadol, fentanyl, tapentadol, mépéridine ou pentazocine;
- médicaments contre les infections;
- médicaments contre les nausées et les vomissements;
- médicaments contre le cancer;
- médicaments contre l'asthme;
- diurétiques (médicaments qui font uriner);
- carbamazépine, pour le traitement des crises d'épilepsie;
- autres ISRS, p. ex. Cipralex<sup>MD</sup> (escitalopram) ou tout autre antidépresseur (p. ex. imipramine, désipramine);
- lithium, pour le traitement du trouble de l'humeur;
- tryptophane, comme somnifère ou pour le traitement de l'anxiété;
- cimétidine, pour les problèmes d'acidité gastrique;
- triptans (p. ex. sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan), pour le traitement de la migraine;
- fluconazole, kétoconazole, itraconazole, pour le traitement des infections fongiques;
- érythromycine, pour le traitement des infections;
- warfarine, pour prévenir la formation de caillots sanguins;
- oméprazole, pour le traitement des troubles gastriques;
- plantes médicinales, telles que le millepertuis;
- certains médicaments pouvant agir sur la vitesse à laquelle le sang coagule et augmenter les saignements, tels les anticoagulants oraux (p. ex. warfarine, dabigatran), l'acide acétylsalicylique (p. ex. Aspirin<sup>®</sup>) et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex. ibuprofène);
- certains médicaments employés pour calmer la toux, comme le dextrométhorphan.

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

#### **Utilisation du médicament**

- Prenez TEVA-CITALOPRAM exactement comme vous l'a indiqué le médecin.
- Avalez les comprimés entiers avec de l'eau, sans les mâcher.
- Vous pouvez prendre TEVA-CITALOPRAM avec ou sans nourriture.
- Prenez TEVA-CITALOPRAM une fois par jour, toujours à la même heure.

- Continuez à prendre TEVA-CITALOPRAM, même si vous ne vous sentez pas mieux. Il peut s'écouler plusieurs semaines avant que le médicament ne fasse effet, et l'amélioration peut être graduelle.
- Continuez à prendre TEVA-CITALOPRAM aussi longtemps que le médecin vous le recommande. Même si vous vous sentez mieux, n'arrêtez pas de prendre TEVA-CITALOPRAM, à moins que votre médecin ne vous ait dit de le faire.
- Ne dépassez pas la quantité de comprimés TEVA-CITALOPRAM prescrite par votre médecin.
- Suivez toutes les directives de votre médecin.

**Dose habituelle :**

- ~~Il est essentiel que vous suiviez les directives de votre médecin à la lettre lorsque vous prenez TEVA-CITALOPRAM.~~
  - ~~En général, le médecin prescrit 20 mg par jour, que vous devez prendre en une seule dose, de préférence toujours à la même heure. Si vous êtes une personne âgée, il est possible que votre médecin vous prescrive une dose plus faible. La dose doit parfois être augmentée. Ne modifiez jamais votre dose de TEVA-CITALOPRAM ou celle d'une personne que vous aidez, sauf à la demande de votre médecin. Prenez exactement la dose que le médecin vous a prescrite. Ne dépassez jamais cette dose.~~

La dose habituelle est d'un comprimé de 20 mg, 1 fois par jour. Votre médecin pourrait vous prescrire une dose plus faible si vous êtes une personne âgée, si vous avez des troubles du foie ou si vous êtes dans d'autres situations.

**Surdosage**

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

**Dose oubliée**

Si vous oubliez une dose, ne vous inquiétez pas. Ne prenez pas le ou les comprimés oubliés; prenez simplement la dose suivante au moment habituel.

**Effets secondaires possibles de TEVA-CITALOPRAM**

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

- Fatigue
- Sécheresse buccale
- Transpiration accrue
- Tremblements
- Nausées
- Diarrhée
- Somnolence
- Troubles de l'éjaculation

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Problèmes de saignement</b> : Ecchymoses (bleus) ou saignement de la peau, du nez ou d'autres régions, qui durent		<b>X</b>	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le	
plus longtemps que d'habitude.			
<b>Manie</b> : Hyperactivité physique, comportementale ou mentale, excès d'énergie, troubles du sommeil, pensées qui s'emballent, comportement imprudent, sensation de joie ou irritabilité excessives, logorrhée (parler davantage et plus rapidement que d'habitude).		X	
<b>RARE</b>			
<b>Saignements gastro-intestinaux</b> : Vomissement de sang ou sang dans les selles.		X	
<b>Glaucome à angle fermé</b> (augmentation de la pression intraoculaire, perturbations visuelles telles que vue floue ou brouillée) : Douleur oculaire, modification de la vue, enflure ou rougeur oculaires ou périoculaires.			X
<b>Hyponatrémie</b> (faible taux de sodium dans le sang) : Fatigue, faiblesse, confusion accompagnée de douleurs, de raideurs ou d'un manque de coordination musculaires.		X	
<b>Toxicité sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques</b> (symptômes multiples dus à la présence de taux élevés de sérotonine dans l'organisme) : Combinaison de la plupart ou de l'ensemble des symptômes suivants : confusion, agitation, transpiration, tremblements, frissons, forte fièvre, hallucinations, secousses musculaires soudaines, rigidité musculaire, irritabilité ou sentiment de grande agitation, battements cardiaques rapides. Ce problème peut s'aggraver au point d'entraîner une perte de connaissance.			X
<b>Hypoglycémie</b> (faible taux de sucre dans le sang) : Sensation de trembler, transpiration, frissons et peau moite, irritabilité ou impatience, confusion, battements cardiaques rapides, sensation de tête légère ou d'étourdissement, nausées, convulsions.		X	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Trouble hépatique</b> : Nausées, vomissements, perte d'appétit, démangeaisons, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée.		X	
<b>Crise épileptique</b> (convulsions) : Perte de connaissance avec mouvements incontrôlables.			X
<b>Apparition ou aggravation de problèmes émotifs ou comportementaux</b> : Anxiété, hostilité ou impulsivité. <b>Acathisie</b> : Sensation d'agitation et incapacité à rester assis ou debout sans bouger.		X	
<b>Mutilation de soi et suicide</b> : Penser à se blesser ou à s'enlever la vie.			X
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Perturbation du rythme cardiaque</b> (fréquence ou rythme cardiaques anormaux) : Étourdissements, palpitations (sensation de battements cardiaques rapides, très forts ou irréguliers), évanouissement, crises épileptiques.			X
<b>Hémorragie du postpartum</b> (saignements vaginaux abondants peu de temps après l'accouchement) : Saignements vaginaux abondants après la naissance du bébé.		X	
<b>Réactions cutanées graves</b> : Éruption cutanée, rougeur de la peau, formation de cloques sur les lèvres, dans les yeux ou la bouche, peau qui pèle, fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures.			X
<b>Symptômes faisant suite à l'arrêt du traitement ou à une diminution de la dose</b> : Étourdissements, perturbations du			

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le
sommeil, rêves étranges, troubles sensoriels telle une sensation de chocs électriques, agitation, anxiété, maux de tête, tremblements, nausées, vomissements.		X

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

#### Signalement des effets indésirables

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

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

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

#### Conservation

Gardez TEVA-CITALOPRAM hors de la portée des enfants. Conservez TEVA-CITALOPRAM à la température ambiante (15 °C à 30 °C) dans un endroit sec.

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

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

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

Dernière révision : 12 octobre 2022