

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Citalopram AB 20 mg, comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate de citalopram).

Excipient à effet notoire: lactose monohydraté

Chaque comprimé pelliculé contient 45,72 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc, capsulaire, biconvexe, portant l'inscription 'A' d'un côté et '0' en '6' des deux côtés d'une barre de cassure d'autre côté. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Episodes dépressifs majeurs.

Trouble panique avec ou sans agoraphobie.

Trouble obsessionnel compulsif.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

##### **Adultes**

*Episode dépressif majeur :*

Comprimés: La posologie initiale est de 20 mg par jour (un comprimé de 20 mg). En fonction de la réponse thérapeutique individuelle et de la sévérité de la dépression, une augmentation pourra se faire après 2 semaines jusqu'à 40 mg (2 comprimés de 20 mg), dose maximale.

##### Durée du traitement

En général l'effet antidépresseur est obtenu après 2 à 4 semaines de traitement. Le traitement par antidépresseur est symptomatique et sera donc maintenu suffisamment longtemps; en général pendant 6 mois après le rétablissement afin d'éviter une rechute. En cas d'épisodes dépressifs récurrents, la durée du traitement d'entretien peut être prolongée jusqu'à un an et même plus afin d'éviter des rechutes d'épisodes dépressifs majeurs.

*Trouble panique avec ou sans agoraphobie :*

Comprimés: une posologie initiale de 10 mg par jour (½ comprimé de 20 mg) est recommandée au cours de la première semaine de traitement avant d'être augmentée à 20 mg par jour (1 comprimé de 20 mg). La dose optimale se situe en général entre 20 et 30 mg par jour (un à un comprimé et demi de 20 mg). En fonction de la réponse thérapeutique individuelle, la posologie pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 40 mg par jour (2 comprimés de 20 mg).

##### Durée du traitement

En cas de trouble panique, l'efficacité maximale du citalopram est atteinte après environ 3 mois de

traitement. La réponse est maintenue lors de la poursuite du traitement.

*Trouble obsessionnel-compulsif :*

Comprimés: une dose initiale de 20 mg par jour est recommandée. Selon le jugement clinique, la dose peut être augmentée, si nécessaire, jusqu'à 40 mg par jour (2 comprimés de 20 mg), dose maximale.

Durée du traitement

Dans le traitement de TOC, un début d'effet thérapeutique est attendu après 2 à 4 semaines de traitement avec une amélioration progressive en fonction du temps.

**Personnes âgées de plus de 65 ans**

Une posologie initiale correspondant à la moitié de la posologie usuelle recommandée doit être envisagée chez les personnes âgées, par exemple pour les comprimés 10 mg par jour (½ comprimé de 20 mg) à un maximum de 20 mg par jour (un comprimé de 20 mg).

**Population pédiatrique**

Le citalopram ne doit pas être utilisé pour traiter l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans (voir rubrique 4.4)

**Insuffisance rénale**

Aucune précaution particulière n'est à observer en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (CLcr inférieure à 30 ml/min.).

**Insuffisance hépatique**

Une posologie initiale de 10 mg (½ comprimé de 20 mg) par jour est recommandée pendant les deux premières semaines de traitement chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère à modérée. En fonction de la réponse thérapeutique du patient, la posologie pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour. La prudence et une titration méticuleuse de la dose sont recommandées chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave (voir rubrique 5.2).

**Les métaboliseurs lents CYP2C19**

Chez les patients connus comme étant des métaboliseurs lents par l'isoenzyme CYP2C19, une posologie initiale de 10 mg par jour est recommandée pendant les deux premières semaines de traitement. En fonction de la réponse thérapeutique du patient, la posologie pourra être augmentée à un maximum de 20 mg par jour (voir rubrique 5.2).

**Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement par ISRS**

L'arrêt brutal doit être évité. L'arrêt brutal doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par citalopram, la posologie sera réduite progressivement sur une période d'au moins une à deux semaines afin de diminuer le risque de symptômes de sevrage liés à l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.4 et 4.8). Si des symptômes intolérables apparaissent après une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, le retour à la dose précédemment prescrite pourra être envisagé. Le médecin pourra ultérieurement reprendre la décroissance posologique, mais de façon plus progressive.

**Mode d'administration**

Les comprimés sont administrés en une prise journalière et peuvent être administrés à n'importe quel moment de la journée, indépendamment de la prise alimentaire.

**4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Inhibiteurs de la MAO (inhibiteur de la monoamine oxydase)

Le citalopram ne doit pas être administré aux patients recevant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), y compris la sélégiline à une dose journalière supérieure à 10 mg/jour. Le citalopram ne doit pas être administré pendant 14 jours après l'arrêt d'un IMAO irréversible ou pendant le temps spécifié dans les mentions légales d'un IMAO réversible après l'arrêt de celui-ci.

Les IMAO ne doivent pas être administrés pendant sept jours après l'arrêt du citalopram.

Le citalopram est contre-indiqué en association avec le linézolide, sauf si des mesures sont prises pour une surveillance étroite et un contrôle de la tension artérielle (voir rubrique 4.5).

Le citalopram est contre-indiqué chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital de

l'intervalle QT.

Le citalopram est contre-indiqué en association avec d'autres médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Traitement des personnes âgées et des patients présentant une insuffisance rénale et une insuffisance hépatique, et des métaboliseurs CYP2C19 lents voir rubrique 4.2.

##### **Population pédiatrique**

L'utilisation de citalopram AB est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo.

Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires.

De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

##### **Anxiété paradoxale**

Certains patients souffrant de trouble panique peuvent présenter une exacerbation des symptômes anxieux en début de traitement par antidépresseur. Cette réaction paradoxale s'estompe généralement au cours des 2 premières semaines de traitement. Il est donc conseillé de débiter le traitement à faible dose afin de réduire le risque de survenue de cet effet anxiogène (voir rubrique 4.2).

##### **Hyponatrémie**

De rares cas d'hyponatrémie, probablement dus à une sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) ont été décrits avec les ISRS. Cette hyponatrémie disparaît généralement à l'arrêt du traitement. Les femmes âgées semblent être plus à risque.

##### **Suicides/idées suicidaires ou aggravation clinique**

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à l'obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à l'obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

Les autres troubles psychiatriques dans lesquels citalopram est prescrit peuvent également être associés à un risque accru de comportement suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débiter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

##### **Akathisie/agitation psychomotrice**

L'utilisation des ISRS/IRSNA a été associée au développement d'une akathisie, caractérisée par une agitation ressentie comme désagréable ou pénible et un besoin de bouger souvent, ainsi que par une impossibilité à rester assis ou debout tranquillement. Ces troubles surviennent le plus souvent au cours des toutes premières semaines de traitement. Une augmentation de posologie peut être préjudiciable aux patients ayant développé ces symptômes.

### **Episodes maniaques**

Une phase maniaque peut survenir chez les patients atteints de troubles bipolaires. Le citalopram doit être interrompu en cas d'accès maniaque.

### **Convulsions**

L'apparition de convulsions est un risque potentiel avec tout antidépresseur.

L'administration de ce médicament doit être interrompu si le patient présente des convulsions pour la première fois ou si la fréquence des convulsions augmente. Les ISRS doivent être évités chez les patients présentant une épilepsie instable, et en cas d'épilepsie contrôlée, une surveillance étroite des patients est recommandée.

### **Diabète**

Un traitement par ISRS chez les patients diabétiques peut perturber l'équilibre glycémique. Un ajustement posologique de l'insuline ou des antidiabétiques oraux peut s'avérer nécessaire.

### **Syndrome sérotoninergique**

Dans de rares cas, le syndrome sérotoninergique a été rapporté pour des patients utilisant des ISRS. Une combinaison de symptômes comme de l'agitation, de tremblements, de myoclonie et d'hyperthermie peut indiquer la survenue de ce syndrome. Le traitement par citalopram doit être arrêté immédiatement et un traitement symptomatique doit être instauré.

### **Médicaments sérotoninergiques**

Le citalopram ne doit pas être associé aux médicaments sérotoninergiques tels que les triptans (incluant le sumatriptan et l'oxitriptan), les opioïdes (incluant le tramadol) et le tryptophane.

### **Hémorragie**

Une prolongation du temps de coagulation et des troubles hémorragiques tels qu'ecchymoses, des hémorragies gynécologiques, gastro-intestinaux, ainsi que d'autres hémorragies cutanées et des muqueuses ont été rapportés avec les ISRS. Les ISRS et IRSNA peuvent augmenter le risque d'hémorragie du postpartum (voir rubriques 4.6, 4.8). La prudence est donc recommandée chez les patients traités par ISRS et surtout en cas de traitement concomitant avec des principes actifs pouvant altérer la fonction plaquettaire et/ou pouvant augmenter le risque de saignements. Ceci est également valable pour les patients ayant des antécédents de saignements (voir rubrique 4.5).

### **E.C.T. (électroconvulsivothérapie)**

En raison de manque de données cliniques sur l'administration d'un ISRS simultanément à une E.C.T., la prudence est recommandée (voir rubrique 4.5).

### **Millepertuis**

La prise concomitante de ISRS et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut entraîner une augmentation de l'incidence des effets indésirables. Le citalopram ne sera donc pas associé à des préparations à base de millepertuis.

### **Symptômes de discontinuation observés lors de l'arrêt du traitement**

L'apparition de symptômes lors de l'arrêt du traitement est fréquente, particulièrement si l'arrêt est brutal (voir rubrique 4.8). Dans une étude clinique en prévention de récurrence, les effets indésirables rencontrés lors de l'arrêt du traitement surviennent dans environ 40% des patients versus 20% chez les patients ayant continué le traitement.

Le risque de survenue de symptômes liés à l'arrêt du traitement peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée du traitement, la posologie ainsi que la vitesse de réduction de dose. Sensations vertigineuses, perturbations sensorielles (incluant paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, confusion, transpiration, céphalées, diarrhées, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels sont les réactions

les plus fréquemment rapportées. Généralement, ces symptômes sont d'intensités légères à modérées, cependant, chez certains patients ils peuvent être plus sévères.

Ils surviennent généralement durant les premiers jours suivant l'arrêt du traitement, cependant, de très rares cas ont été rapportés chez des patients qui avaient par inadvertance oublié une prise.

Généralement, ces symptômes sont passagers et s'estompent habituellement dans les 2 semaines, même si dans certains cas, ils peuvent être prolongés (2 ou 3 mois, voire plus). Il est par conséquent recommandé de diminuer progressivement les doses de citalopram sur une période de plusieurs semaines, voire plusieurs mois, selon les besoins du patient (voir « Symptômes de discontinuation observés lors de l'arrêt du traitement », rubrique 4.2).

### **Dysfonction sexuelle**

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)/inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ou norépinéphrine) (IRSN) pourraient causer des symptômes de dysfonction sexuelle (voir rubrique 4.8). Des cas de dysfonction sexuelle dont les symptômes se sont prolongés malgré l'arrêt du traitement par des ISRS/IRSN ont été rapportés.

### **Psychoses**

Le traitement des patients psychotiques souffrant d'épisodes dépressifs peut entraîner une exacerbation des symptômes psychotiques.

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

Il a été démontré que le citalopram entraîne un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire, incluant des torsades de pointes, ont été rapportés depuis sa commercialisation, en particulier chez les femmes et les patients présentant une hypokaliémie, un allongement de l'intervalle QT pré-existant ou d'autres pathologies cardiaques (voir rubriques 4.3, 4.5, 4.8 et 5.1).

La prudence est recommandée chez les patients souffrant de bradycardie ou ayant eu un infarctus du myocarde récent ou souffrant d'une insuffisance cardiaque non compensée.

Des anomalies électrolytiques comme une hypokaliémie ou une hypomagnésémie augmentent le risque d'arythmie et doivent être corrigées avant de débiter un traitement par le citalopram.

Si un patient présentant une pathologie cardiaque stabilisée est traité par le citalopram, un contrôle de l'électrocardiogramme (ECG) doit être envisagé avant de débiter le traitement.

Si des signes d'arythmie cardiaque apparaissent pendant le traitement par le citalopram, le traitement doit être arrêté et un ECG doit être effectué.

### **Glaucome à angle fermé**

Les ISRS dont le citalopram peuvent avoir un effet sur la taille de la pupille à l'origine d'une mydriase. Cet effet mydriatique peut entraîner un rétrécissement de l'angle de l'œil résultant en une pression intra-oculaire élevée et un glaucome à angle fermé, principalement chez les patients prédisposés. Citalopram AB devra par conséquent être utilisé avec précaution chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou ayant des antécédents de glaucome.

### Excipients

#### **Lactose monohydraté**

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

#### **Citalopram AB contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par , c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### ***Interactions pharmacodynamiques***

Sur le plan pharmacodynamique, des cas de syndrome sérotonine ont été rapportés lors de traitements associant le citalopram et le moclobémide ou la buspirone.

### Associations contre-indiquées

#### *Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)*

L'utilisation simultanée de citalopram et d'IMAO peut induire des effets indésirables graves, même un syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.3).

Des réactions graves, parfois fatales, ont été signalées chez des patients qui recevaient un ISRS en même temps qu'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), y compris les IMAO irréversibles, comme la sélégiline, et réversibles, tels que le linézolide et le moclobémide, ainsi que chez les patients ayant récemment arrêté un ISRS et ayant entamé un traitement par IMAO.

Certains cas ont présenté des caractéristiques évoquant un syndrome sérotoninergique. Les symptômes d'une interaction de la substance active avec un IMAO comprennent : confusion, irritabilité et agitation extrême pouvant aller jusqu'au délire et au coma (voir rubrique 4.3).

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

Aucune étude pharmacodynamique ou pharmacocinétique n'a examiné les interactions entre le citalopram et d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT. On ne peut exclure un éventuel effet additif du citalopram et de ces médicaments. Par conséquent, l'administration concomitante de citalopram et de médicaments allongeant l'intervalle QT - tels que les antiarythmiques de classes IA et III, les antipsychotiques (p. ex. dérivés de la phénothiazine, pimozide, halopéridol), les antidépresseurs tricycliques, certains agents antimicrobiens (p. ex. sparfloxacine, moxifloxacine, érythromycine IV, pentamidine, traitement antimalarique, en particulier l'halofantrine), certains antihistaminiques (astémizole, mizolastine) etc. - est contre-indiquée.

#### *Pimozide*

L'administration concomitante d'une dose unique de 2 mg de pimozide à des sujets traités par 40 mg/jour de citalopram racémique pendant 11 jours a induit une augmentation de l'AUC et de la  $C_{max}$  du pimozide, bien que cette augmentation n'ait pas été constante tout au long de l'étude. L'administration concomitante de pimozide et de citalopram a induit une augmentation moyenne de l'intervalle QTc d'environ 10 ms. Compte tenu de l'interaction observée avec une faible dose de pimozide, l'administration concomitante de citalopram et de pimozide est contre-indiquée.

### Associations nécessitant des précautions d'emploi

#### *Sélégiline (IMAO-B sélectif)*

Une étude d'interactions pharmacocinétiques/pharmacodynamiques évaluant le traitement concomitant par citalopram (20 mg par jour) et sélégiline (10 mg par jour) (un IMAO-B sélectif) n'a mis en évidence aucune interaction cliniquement pertinente. L'utilisation concomitante de citalopram et de sélégiline (à des doses supérieures à 10 mg par jour) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

#### *Médicaments sérotoninergiques*

Aucune interaction pharmacodynamique n'a été observée dans les études cliniques évaluant un traitement combiné à base de citalopram et de lithium. Toutefois, on a rapporté une intensification des effets en cas de traitement concomitant par un ISRS et du lithium ou du tryptophane ; par conséquent, la prudence est de mise lors de l'utilisation concomitante du citalopram avec ces médicaments. La surveillance de routine des taux de lithium sera poursuivie comme d'habitude.

La coadministration de médicaments sérotoninergiques p.ex. les opioïdes (incluant le tramadol) et les triptans (incluant le sumatriptan et l'oxitriptan) peut entraîner un renforcement des effets associés au 5-HT. Tant que des informations complémentaires sont manquantes, l'utilisation de citalopram et des agonistes du 5-HT tels que le sumatriptan et autres triptans, n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

#### *Millepertuis*

Des interactions pharmacodynamiques entre les ISRS et les remèdes à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent se produire, entraînant une incidence accrue d'effets indésirables (voir rubrique 4.4). Les interactions pharmacocinétiques n'ont pas été étudiées.

#### *Hémorragies*

La prudence est de mise chez les patients traités simultanément par des anticoagulants, des médicaments qui influencent la fonction plaquettaire, tels les anti-inflammatoires stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique, le

dipyridamole et la ticlopidine ou d'autres médicaments (p. ex. antipsychotiques atypiques) qui augmentent le risque d'hémorragie (voir rubrique 4.4).

#### *TEC (Thérapie électroconvulsive)*

Aucune étude clinique n'établit les risques ou les bénéfices de l'utilisation combinée de la thérapie électroconvulsive (TEC) et du citalopram (voir rubrique 4.4).

#### *Alcool*

Aucune interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique n'a été démontrée entre le citalopram et l'alcool. L'association du citalopram et de l'alcool est toutefois déconseillée.

#### *Médicament induisant une hypokaliémie/hypomagnésémie*

La prudence est recommandée lors de l'utilisation concomitante de médicaments induisant une hypokaliémie/hypomagnésémie étant donné que ces affections augmentent le risque d'arythmies malignes (voir rubrique 4.4).

#### *Médicaments abaissant le seuil épileptogène*

Les ISRS peuvent abaisser le seuil convulsif. Il convient d'être prudent lors de l'utilisation conjointe d'autres médicaments capables d'abaisser le seuil convulsif, par exemple des antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques, ISRS), des neuroleptiques (butyrophénones et thioxanthènes), de la méfloquine, du bupropion et du tramadol.

#### ***Interactions pharmacocinétiques***

La biotransformation du citalopram en déméthylcitalopram est réalisée par le biais du CYP2C19 (environ 38%), le CYP3A4 (environ 31%) et le CYP2D6 (environ 31%), isozymes du système de cytochromes P450. Le citalopram étant métabolisé par plusieurs CYP signifie que l'inhibition de sa biotransformation est moins probable car l'inhibition d'une enzyme peut être compensée par une autre. Par conséquent, la co-administration de citalopram avec d'autres médicaments a un faible risque d'entraîner une interaction médicamenteuse pharmacocinétique.

#### Alimentation

L'absorption et les autres propriétés pharmacocinétiques du citalopram ne sont pas modifiées par la prise d'aliments.

#### Effets des autres médicaments sur la pharmacocinétique du citalopram

L'administration avec le kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP3A4) ne modifie pas la pharmacocinétique du citalopram.

Une étude d'interaction pharmacocinétique entre le lithium et le citalopram n'a pas montré d'interaction pharmacocinétique (voir aussi plus haut).

La cimétidine (puissant inhibiteur des CYP2D6, 3A4 et 1A2) entraîne une augmentation modérée du taux moyen à l'équilibre de citalopram. La prudence est recommandée lors de l'administration de citalopram en association avec la cimétidine. Une adaptation posologique peut être nécessaire.

Il convient de faire preuve de prudence en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP2C19 (par exemple oméprazole, ésoméprazole, fluconazole, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidine) ou de cimétidine. Une diminution de la dose de citalopram peut s'avérer nécessaire en fonction de la surveillance des effets indésirables durant le traitement concomitant (voir rubrique 4.4).

#### Effets du citalopram sur d'autres médicaments

Au cours d'une étude d'interaction pharmacocinétique/pharmacodynamique chez des volontaires sains, l'administration concomitante de citalopram et de métoprolol (un substrat du CYP2D6) a montré un doublement des concentrations de métoprolol, mais sans augmentation statistiquement significative des effets du métoprolol sur la tension artérielle et le rythme cardiaque. La prudence est toutefois recommandée lors de l'administration concomitante de métoprolol et citalopram. Un ajustement de posologie peut être nécessaire.

Le citalopram et le déméthylcitalopram sont des inhibiteurs négligeables des CYP2C9, CYP2E1 et CYP3A4, et sont seulement faibles inhibiteurs des CYP1A2, CYP2C19 et CYP2D6 en comparaison aux autres ISRS, connus comme inhibiteurs significatifs.

#### *Lévomépromazine, digoxine, carbamazépine*

Aucune modification ou seulement des modifications mineures sans importance clinique ont été observées lors de l'administration de citalopram avec des substrats du CYP1A2 (clozapine et théophylline), du CYP2C9 (warfarine), du CYP2C19 (imipramine et méphénytoïne), du CYP2D6 (spartéine, imipramine, amitriptyline, rispéridone) et du CYP3A4 (warfarine, carbamazépine (et son métabolite l'époxyde de carbamazépine) et le triazolam).

Une étude d'interaction pharmacocinétique a démontré que le citalopram n'influence pas la pharmacocinétique de la lévopromazine et de la digoxine, signifiant que la glycoprotéine P n'est ni induit, ni inhibé par le citalopram.

#### *Desipramine, imipramine*

Au cours d'une étude pharmacocinétique, aucun effet n'a été observé à n'importe quelle concentration de citalopram ou d'imipramine, bien que la concentration de desipramine, le métabolite primaire de l'imipramine ait été augmentée. Lorsque la desipramine est associée au citalopram, une augmentation de la concentration plasmatique a été observée. Une réduction des doses de desipramine peut être nécessaire.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Des données publiées chez la femme enceinte (plus de 2500 naissances exposées pendant la grossesse) ne montrent pas de toxicité malformative fœtale/néonatale. Cependant, le citalopram ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf s'il est clairement nécessaire et après avoir évalué le rapport bénéfice/risque.

Les nouveau-nés doivent être surveillés en conséquence si le traitement a été poursuivi jusqu'à un stade tardif de la grossesse (en particulier pendant le troisième trimestre). Un arrêt brutal au cours de la grossesse doit être évité.

Les symptômes suivants ont été rapportés chez le nouveau-né après utilisation de IRS/INRS en fin de grossesse: détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, difficultés d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblement, trémulation, irritabilité, léthargie, pleurs constants, somnolence, troubles du sommeil. Ces symptômes peuvent traduire soit la survenue d'une imprégnation, soit la survenue d'un sevrage. Dans la majorité des cas, les complications débutent immédiatement ou rapidement (< 24 heures) après l'accouchement.

Des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAP) du nouveau-né. Le risque observé a été d'environ 5 cas pour 1000 grossesses. Dans la population générale, le risque d'HTAP est de 1 à 2 cas pour 1000 grossesses.

Les données issues d'études observationnelles indiquent un risque accru (moins de 2 fois supérieur) d'hémorragie du post-partum faisant suite à une exposition aux ISRS/IRSNA dans le mois précédant la naissance (voir rubriques 4.4, 4.8).

#### Allaitement

Le citalopram est excrété dans le lait maternel. On estime que le nourrisson allaité recevra environ 5% de la dose maternelle quotidienne calculée en fonction du poids (in mg/kg). Les enfants allaités n'ont présenté aucun événement ou des événements mineurs. Cependant, les informations disponibles sont insuffisantes pour évaluer le risque chez l'enfant. La prudence est recommandée.

#### Fertilité

Des données chez l'animal ont montré que le citalopram pourrait affecter la qualité du sperme (voir rubrique 5.3). Des cas rapportés chez l'homme traité par ISRS ont montré que l'effet sur la qualité du sperme était réversible. L'impact sur la fécondité humaine n'a pas été observé à ce jour.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Le citalopram a une influence mineure ou modérée sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les médicaments psychoactifs peuvent réduire la capacité de jugement et la réaction aux situations d'urgence. Les patients doivent être informés de ces effets et alertés sur la possibilité d'altération de conduite des véhicules et d'utilisation des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables observés durant le traitement par citalopram sont en général d'intensité peu sévère et transitoires et sont plus fréquemment observés durant la première voire les deux premières semaines du traitement et s'estompent par la suite en intensité et en fréquence.

Pour les effets indésirables suivants, il a été noté un effet dose-dépendant: augmentation de la transpiration, bouche sèche, insomnie, somnolence, diarrhée, nausées et fatigue.

Les effets indésirables rapportés pour le citalopram ou ISRS dans des études contrôlées, > 1% des patients, ou rapportés spontanément depuis la commercialisation. Les fréquences sont ainsi définies : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $<1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de Systèmes organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Fréquence indéterminée	Sécrétion inappropriée d'ADH, hyperprolactinémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit, perte de poids
	Peu fréquent	Augmentation de l'appétit, prise de poids
	Rare	Hyponatrémie
	Fréquence indéterminée	Hypokaliémie
Affections psychiatriques	Fréquent	Agitation, baisse de la libido, anxiété, nervosité, confusion, anorgasmie chez la femme, rêves anormaux
	Peu fréquent	Agression, dépersonnalisation, hallucinations, manie
	Fréquence indéterminée	Attaques de panique, bruxisme, impatience, idées suicidaires, comportement suicidaire <sup>1</sup>
Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence, insomnie, céphalées
	Fréquent	Tremblements, paresthésie, étourdissement, difficultés de concentration
	Peu fréquent	Syncope
	Rare	Convulsion grand mal, dyskinésie, perturbation du goût
	Fréquence indéterminée	Convulsions, syndrome sérotoninergique, troubles extrapyramidaux, akathisie, mouvements anormaux
Affections oculaires	Peu fréquent	Mydriase (susceptible d'entraîner un glaucome aigu par fermeture de l'angle)
	Fréquence indéterminée	Troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques et vasculaires	Peu fréquent	Bradycardie, tachycardie
	Fréquence indéterminée	Allongement de l'intervalle QT, arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointes
	Rare	Hémorragies

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée	Hypotension orthostatique
	Fréquent	Bâillements
	Fréquence indéterminée	Epistaxis
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Sécheresse buccale, nausées
	Fréquent	Diarrhée, vomissements, constipation,
	Fréquence indéterminée	Hémorragies gastro-intestinale (y compris hémorragie rectale)
Affections hépatobiliaires	Rare	Hépatite
	Fréquence indéterminée	Résultats anormaux des tests de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Hypersudation
	Fréquent	Prurit
	Peu fréquent	Urticaire, alopecie, rash, purpura, photosensibilité
	Fréquence indéterminée	Ecchymoses, angioœdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgie, arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Chez l'homme : impuissance, troubles de l'éjaculation
	Peu fréquent	Chez la femme : ménorragie
	Fréquence indéterminée	Galactorrhée Chez la femme : métrorragie, hémorragie du post-partum <sup>2</sup> Chez l'homme : priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue, pyrexie
	Peu fréquent	Œdème

Nombre de patients ayant reçu citalopram / placebo = 1346 / 545

<sup>1</sup>Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés au cours du traitement par citalopram 0ou peu après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

<sup>2</sup> Cet événement a été rapporté pour la classe thérapeutique des ISRS et IRSNA (voir rubriques 4.4, 4.6).

#### Allongement de l'intervalle QT

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointes, ont été rapportés depuis sa commercialisation, en particulier chez les femmes, les patients présentant une hypokaliémie, un allongement de l'intervalle QT préexistant ou d'autres pathologies cardiaques (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 et 5.1).

#### Fractures osseuses

Des études épidémiologiques, réalisées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme conduisant à ce risque est inconnu.

#### Symptômes observés lors de l'arrêt du traitement

L'arrêt du traitement par citalopram (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à la survenue de symptômes liés à cet arrêt. Les réactions les plus fréquemment rapportées sont les suivantes: sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels. Généralement, ces événements sont d'intensité légère à modérée et sont spontanément résolutifs, néanmoins, ils peuvent être d'intensité sévère et/ou se prolonger chez certains patients. Il est donc conseillé lorsqu'un traitement par citalopram n'est plus nécessaire, de diminuer progressivement les doses (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Surdosage**

### ***Toxicité***

Les données cliniques sur le surdosage en citalopram sont limitées et comprennent souvent un surdosage concomitant en plusieurs médicaments et/ou alcool. Des cas mortels de surdosage en citalopram ont été rapportés avec le citalopram seul. Cependant, la majorité des cas comprenait un surdosage concomitant en plusieurs médicaments.

### ***Symptômes***

Les symptômes suivants ont été rapportés en cas de surdosage avec le citalopram: convulsion, tachycardie, somnolence, allongement de l'espace QT, coma, vomissements, tremblements, hypotension, arrêt cardiaque, nausées, syndrome sérotoninergique, agitation, bradycardie, sensations vertigineuses, bloc de branche, allongement du complexe QRS, hypertension et mydriase, torsades de pointe, stupeur, sueurs, cyanose, hyperventilation, et arythmie auriculaire et ventriculaire.

### ***Traitement***

On ne connaît pas d'antidote spécifique du citalopram. Le traitement doit être symptomatique et de soutien. L'administration de charbon activé, de laxatifs osmotiques (tels que le sulfate de sodium) et le lavage gastrique doivent être envisagés. Si la conscience est altérée le patient devra être intubé. La surveillance médicale portera sur les constantes vitales et sur la fonction cardiaque. Un contrôle de l'électrocardiogramme est recommandé en cas de surdosage chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive/bradyarythmie, chez des patients utilisant des traitements allongeant l'intervalle QT ou chez des patients présentant une insuffisance métabolique (par exemple une insuffisance hépatique).

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, code ATC : N06A B04.

#### Mécanisme d'action

Des études biochimiques et comportementales ont montré que le citalopram est un inhibiteur puissant de la recapture de la sérotonine (5-HT). Le traitement à long terme n'induit pas d'accoutumance à l'inhibition de la recapture de la 5-HT.

Le citalopram est un inhibiteur très sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), n'ayant pas ou très peu d'activité inhibitrice sur la recapture ni de la noradrénaline, ni de la dopamine, ni de GABA. Le citalopram n'a pas ou très peu d'affinité pour un certain nombre de récepteurs incluant les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, dopaminergiques D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - en  $\beta$ -adrénergiques, histaminiques H<sub>1</sub>, cholinergiques (muscariniques), ni pour les récepteurs aux benzodiazépines et aux opiacés. Les principaux métabolites du citalopram sont également des ISRS, mais moins puissants et moins sélectifs. Leur sélectivité est néanmoins plus élevée que celle de nombreux ISRS plus récents. Les métabolites ne contribuent pas à l'effet antidépresseur global.

#### Efficacité pharmacodynamique

La dépression de la phase REM du sommeil est considérée comme un facteur de prédiction de l'effet antidépresseur. Comme les antidépresseurs tricycliques, les autres ISRS et les inhibiteurs MAO, le

citalopram inhibe la phase REM et accentue la phase « deep slow-wave sleep ».

Bien que le citalopram n'ait pas d'affinité pour les récepteurs opiacés, il renforce l'effet antinociceptif des analgésiques opiacés courants.

Dans une étude en double aveugle de l'ECG, contrôlée versus placebo, chez des sujets sains, la variation moyenne du QTc (en utilisant la formule de correction de Fridericia) par rapport à la valeur initiale et versus placebo a été de 7,5 msec (IC 90%: 5,9-9,1) à la posologie de 20 mg/jour et de 16,7 msec (90% CI 15,0-18,4) à la dose de 60 mg/jour (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 et 4.9).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Propriétés générales de la substance active.

### Absorption

L'absorption est presque totale et indépendante de la prise alimentaire (le temps moyen jusqu'à la concentration maximale (Tmax moyen) est de 3 heures pour les comprimés). La biodisponibilité orale est d'environ 80%.

### Distribution

Le volume de distribution apparent est de 12 – 17 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 80% pour le citalopram et ses principaux métabolites.

### Biotransformation

Le citalopram est métabolisé en métabolites actifs déméthylés et didéméthylés, citalopram-N-oxyde et un dérivé inactif de l'acide propionique désaminé. Les métabolites actifs sont également des ISRS, mais moins puissants que le citalopram. Le citalopram inchangé est la substance prédominante dans le plasma. La biotransformation du citalopram en déméthylcitalopram fait intervenir principalement l'isoenzyme CYP2C19 (environ 38 %), CYP3A4 (environ 31 %) et CYP2D6 (environ 31 %).

### Élimination

Le temps de demi-vie plasmatique est d'environ 1,5 jours. Après une administration systémique, la clairance plasmatique est d'environ 0,3 à 0,4 l/min. Après une administration orale, elle est d'environ 0,4 l/min. Le citalopram s'élimine principalement par voie hépatique (85%), mais aussi partiellement par voie rénale (15%). 12 à 23 % de la dose de citalopram administrée s'éliminent dans les urines, sous forme inchangée. La clairance hépatique est d'environ 0,3 l/min, et la clairance rénale varie entre 0,05 et 0,08 l/min.

### Linéarité

La pharmacocinétique est linéaire. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont atteintes après 1 à 2 semaines environ. La concentration plasmatique moyenne à l'équilibre avec une dose journalière de 40 mg, est de 300 nmol/l (165 – 405 nmol/l).

### Patients âgés (> 65 ans)

Du fait d'une métabolisation plus lente, des demi-vies plus longues (1,5 - 3,75 jours) et des valeurs de clairance moins élevées (0,08 - 0,3 l/min) ont été détectées chez les patients âgés. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre étaient environ deux fois plus élevées chez les patients âgés que chez les patients jeunes, traités à la même dose.

### Insuffisance hépatique

Le citalopram est éliminé plus lentement chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique. Le temps de demi-vie du citalopram est plus ou moins doublé et les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont également doublées par rapport à celles de patients ayant une fonction hépatique normale et recevant la même dose.

### Insuffisance rénale

Le citalopram est éliminé plus lentement chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée sans que cela influence de manière importante la pharmacocinétique du citalopram. Des données pour le traitement des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine < 20 ml/min) ne sont pas disponibles à ce jour.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les études animales ont montré que le citalopram, à une exposition bien au-delà de l'exposition humaine, induit une réduction de l'indice de fécondité et l'indice de grossesse, ainsi qu'une réduction en implantation et du sperme anormal.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Noyau du comprimé*

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Copovidone

Croscarmellose sodique

Cellulose microcristalline

Stéarate de magnésium

*Pelliculage*

Hypromellose 6cp

Macrogol 400

Dioxyde de titane (E171)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Citalopram AB comprimés pelliculés est disponible en plaquettes en PVC/PVdC transparent/Aluminium.

Présentations :

Plaquettes : 28, 30, 60, 90 ou 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

## **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE597075

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation :

**10. DATE DE MISE A JOUR / D'APPROBATION DU TEXTE**

Date de mise à jour : 04/2025

Date d'approbation: 06/2025