

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Escitalopram EG 10 mg comprimés pelliculés

Escitalopram EG 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Escitalopram EG 10 mg: Chaque comprimé contient 10 mg d'escitalopram (sous forme d'oxalate)

Excipient(s) à effet notoire :

Une comprimé pelliculé contient 0,85 mg de sodium.

Escitalopram EG 20 mg: Chaque comprimé contient 20 mg d'escitalopram (sous forme d'oxalate)

Excipient(s) à effet notoire

Une comprimé pelliculé contient 1,70 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Escitalopram EG 10 mg: Comprimé pelliculé blanc, de forme ovale (ca. 8,1 x 5,6 mm), avec une barre de cassure d'un côté.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Escitalopram EG 20 mg: Comprimé pelliculé blanc, de forme ovale (ca. 11,6 x 7,1 mm), avec une barre de cassure d'un côté.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des épisodes dépressifs majeurs.

Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie.

Traitement du trouble anxiété sociale (phobie sociale).

Traitement du trouble anxiété généralisée.

Traitement du trouble obsessionnel compulsif

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La sécurité des doses de plus de 20 mg par jour n'a pas été démontrée.

Episodes dépressifs majeurs

La posologie usuelle est de 10 mg par jour en prise unique. En fonction de la réponse thérapeutique individuelle, une augmentation pourra se faire jusqu'à 20 mg par jour, dose maximale.

Généralement, l'effet antidépresseur est obtenu après 2 à 4 semaines de traitement. Après disparition des symptômes, un traitement d'au moins 6 mois est nécessaire pour la consolidation de la réponse.

Trouble panique avec ou sans agoraphobie

Une posologie initiale de 5 mg est recommandée au cours de la première semaine de traitement avant d'être augmentée à 10 mg par jour. En fonction de la réponse individuelle du patient, la posologie pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour.

L'efficacité maximale est atteinte après environ 3 mois. Le traitement dure plusieurs mois.

Trouble anxiété sociale

La posologie usuelle est de 10 mg par jour en prise unique. Généralement, un soulagement des symptômes est obtenu après 2 à 4 semaines. En fonction de la réponse individuelle du patient, la posologie pourra ensuite être diminuée jusqu'à 5 mg ou augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour.

Le trouble anxiété sociale est une maladie chronique; un traitement de 12 semaines est recommandé pour consolider la réponse thérapeutique. Le traitement à long terme des patients répondeurs a été étudié durant 6 mois et peut être envisagé pour chaque patient individuellement, afin d'éviter les rechutes. Les bénéfices du traitement doivent être réévalués à intervalles réguliers.

Le trouble anxiété sociale est une terminologie diagnostique bien définie d'un trouble spécifique qui ne doit pas être confondu avec une timidité excessive. La pharmacothérapie est uniquement indiquée lorsque le trouble perturbe les activités professionnelles et sociales de manière significative.

La place de ce traitement, comparée à la thérapie cognitivo-comportementale, n'a pas été évaluée. La pharmacothérapie fait partie d'une stratégie thérapeutique globale.

Trouble anxiété généralisée

La posologie journalière initiale est de 10 mg en prise unique. En fonction de la réponse individuelle du patient, cette dose pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour.

Un traitement à long terme des répondeurs a été évalué pendant au moins 6 mois chez des patients traités à 20 mg par jour. Les avantages du traitement et de la dose doivent être réévalués à des intervalles réguliers (voir rubrique 5.1).

Trouble obsessionnel compulsif

La posologie journalière initiale est de 10 mg en prise unique. En fonction de la réponse individuelle du patient, cette dose pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour.

Comme le trouble obsessionnel-compulsif est une maladie chronique, le traitement du patient doit être suffisamment long afin que le patient soit asymptomatique.

Les avantages du traitement et la dose doivent être réévalués à des intervalles réguliers (voir rubrique 5.1).

Personnes âgées (> 65 ans)

La posologie journalière initiale est de 5 mg en prise unique. En fonction de la réponse individuelle du patient, cette dose pourra être augmentée jusqu'à 10 mg par jour (voir rubrique 5.2).

L'efficacité de l'escitalopram dans le trouble anxiété sociale n'a pas été étudiée chez les patients âgés.

Population pédiatrique

Escitalopram EG ne doit pas être utilisé dans le traitement des enfants et adolescents de moins de 18 ans (voir rubrique 4.4).

Réduction de la fonction rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. La prudence est recommandée chez les patients présentant une réduction sévère de la fonction rénale (CL_{CR} inférieure à 30 ml/min) (voir rubrique 5.2).

Réduction de la fonction hépatique

Une posologie initiale de 5 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 individuelle du patient, la posologie pourra être augmentée à 10 mg par jour. La prudence et une titration méticuleuse de la dose sont recommandées chez les patients souffrant d'une réduction sévère de la fonction hépatique (voir rubrique 5.2).

Les métaboliseurs lents de CYP2C19

Chez les patients connus comme étant des métaboliseurs lents du fait de l'iso-enzyme CYP2C19, une posologie initiale de 5 mg par jour est recommandée pendant les deux premières semaines de traitement.

En fonction de la réponse individuelle du patient, la posologie pourra être augmentée à 10 mg par jour (voir rubrique 5.2).

Symptômes de discontinuation observés lors de l'arrêt du traitement

L'arrêt brutal doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par escitalopram, la posologie sera progressivement réduite sur une période d'au moins une à deux semaines afin de diminuer le risque de symptômes de discontinuation (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 posologie précédemment prescrite pourra être envisagé. Le médecin pourra ultérieurement continuer à réduire la dose, mais de façon plus progressive.

Mode d'administration

Escitalopram EG est administré en une seule prise journalière et peut être pris avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

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

Le traitement concomitant avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (inhibiteurs MAO) irréversibles, non-sélectifs est contre-indiqué en raison du risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique, accompagné d'agitation, de tremblements, d'hyperthermie, etc. (voir rubrique 4.5).

La combinaison d'escitalopram avec les inhibiteurs MAO-A réversibles (p.ex. le moclobémide) ou l'inhibiteur MAO non-sélectif réversible, linézolide, est contre-indiquée en raison du risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.5).

L'escitalopram est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents connus d'allongement de l'intervalle QT ou de syndrome de QT long congénital.

L'escitalopram est contre-indiqué en association avec des médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.5)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les mises en garde spéciales et précautions d'emploi suivantes s'appliquent à la classe thérapeutique des ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine).

Population pédiatrique

Escitalopram EG ne doit pas être utilisé dans le traitement des enfants et adolescents de moins de 18 ans. Lors des essais cliniques, des comportements suicidaires (tentative de suicide et pensées suicidaires) et une hostilité (principalement agression, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs que chez les personnes traitées par placebo. Si, sur base d'un besoin 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 sécurité 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 troubles anxieux en début de traitement par antidépresseurs. Cette réaction paradoxale s'estompe généralement dans les deux premières semaines de traitement continu. Il est conseillé de débiter le traitement à faible dose afin de réduire le risque de survenue d'un effet anxiogène (voir rubrique 4.2).

Convulsions

L'escitalopram doit être interrompu si le patient présente des convulsions pour la première fois, ou si la fréquence des convulsions a augmenté (chez les patients chez qui l'épilepsie a déjà été diagnostiquée antérieurement).

Les ISRS doivent être évités chez les patients présentant une épilepsie instable, et les patients présentant une épilepsie contrôlée doivent être étroitement surveillés.

Manie

Les ISRS doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant des antécédents de manie ou d'hypomanie.

Les ISRS doivent être arrêtés chez tout patient entrant dans une phase maniaque.

Diabète

Chez les patients diabétiques, un traitement par ISRS peut altérer la glycémie (hypoglycémie ou hyperglycémie). La posologie de l'insuline et/ou de l'hypoglycémiant oral pourrait avoir besoin d'être ajustée.

Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à un risque accru de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements liés au suicide). Ce risque persiste tant qu'une rémission significative n'est pas survenue. Comme une amélioration peut ne pas se manifester au cours des premières semaines ou plus de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à ce qu'une telle amélioration apparaisse. L'expérience clinique générale enseigne que le risque de suicide peut augmenter au cours des premiers stades de la récupération.

D'autres affections psychiatriques dans lesquels l'escitalopram est prescrit peuvent également être associées à un risque accru d'événements liés au suicide. De plus, une comorbidité peut exister entre ces affections et la dépression majeure. Les mêmes précautions que celles prises lors du traitement des patients souffrant d'une dépression majeure devront donc être prises lors du traitement des patients présentant d'autres affections psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents d'événements liés au suicide ou ceux exprimant un degré significatif d'idées suicidaires avant de débiter le traitement, sont connus pour présenter un risque plus élevé de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide, 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 suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs comparé au placebo.

Une surveillance étroite des patients, en particulier de ceux présentant un risque élevé, doit accompagner le traitement médicamenteux, surtout en début de traitement et en cas de changements de dose.

Les patients (et les soignants du patient) doivent être avertis de la nécessité de surveiller tout signe d'aggravation clinique, de comportement ou pensées suicidaires et de changements inhabituels de comportement, et de solliciter immédiatement un avis médical si ces symptômes se présentent.

Akathisie/agitation psychomotrice

L'utilisation des ISRS/IRSN a été associée au développement d'une akathisie, caractérisée par une agitation ressentie comme désagréable ou pénible et un besoin de bouger souvent, accompagnée d'une incapacité à rester assis ou debout tranquillement. Ces troubles surviennent le plus souvent au cours des toutes premières semaines de traitement. Une augmentation de la dose peut être préjudiciable chez les patients développant ces symptômes.

Hyponatrémie

Une hyponatrémie, probablement due à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), a été rarement rapportée avec l'utilisation d'ISRS et disparaît généralement à l'arrêt du traitement. La prudence est de rigueur chez les patients à risque, comme les sujets âgés ou les patients présentant une cirrhose ou en cas d'utilisation en association avec d'autres médicaments pouvant provoquer une hyponatrémie.

Hémorragie

Des troubles hémorragiques cutanés, tels qu'ecchymoses et purpura, ont été rapportés avec les ISRS. Les ISRS et IRSNA peuvent augmenter le risque d'hémorragie du post-partum (voir rubriques 4.6, 4.8). La prudence est recommandée chez les patients prenant des ISRS, en particulier en cas d'utilisation concomitante avec des anticoagulants oraux, des médicaments connus pour altérer la fonction plaquettaire (p. ex. les antipsychotiques atypiques et les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'acide acétylsalicylique et les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la ticlopidine et le dipyridamole) et chez les patients dont la tendance aux hémorragies est connue.

ECT (électroconvulsivothérapie)

En raison du peu de données cliniques sur l'administration d'un ISRS simultanément à une ECT, la prudence est recommandée.

Syndrome sérotoninergique

La prudence est recommandée si l'escitalopram est utilisé en combinaison avec des médicaments ayant des effets sérotoninergiques comme le sumatriptan ou d'autres triptans, le tramadol et le tryptophane. Dans de rares cas, le syndrome sérotoninergique a été rapporté chez des patients utilisant les ISRS en association avec des médicaments sérotoninergiques. Une combinaison de symptômes tels qu'agitation, tremblements, myoclonie et hyperthermie peut indiquer le développement de cette affection. Si cela survient, le traitement avec l'ISRS et le médicament sérotoninergique doit être arrêté immédiatement et un traitement symptomatique doit être initié.

Millepertuis

La prise concomitante d'ISRS et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables (voir rubrique 4.5).

Symptômes de discontinuation observés lors de l'arrêt du traitement

L'apparition de symptômes de discontinuation lors de l'arrêt du traitement est fréquente, particulièrement si l'arrêt est brutal (voir rubrique 4.8). Dans les études cliniques, les effets indésirables rencontrés lors de l'arrêt du traitement sont survenus chez approximativement 25 % des patients traités par escitalopram et 15 % des patients sous placebo.

Le risque de symptômes de discontinuation peut dépendre de différents facteurs dont la durée et la posologie du traitement et la vitesse de réduction de la dose. Les symptômes tels que sensations vertigineuses, perturbations sensorielles (y compris paresthésies et sensations de choc électrique), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, confusion, sueurs, céphalées, diarrhées, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels sont les réactions les plus fréquemment rapportées. Ces symptômes sont généralement légers à modérés, mais peuvent être d'intensité sévère chez certains patients.

Ils surviennent d'habitude dans les tout premiers jours suivant l'arrêt du traitement, cependant, de très rares cas de tels symptômes ont été rapportés chez des patients ayant, par inadvertance, oublié une prise. Ces symptômes sont généralement spontanément résolutifs et disparaissent d'habitude dans les 2 semaines, même si chez certains individus, ils peuvent être prolongés (2 à 3 mois ou plus). Lorsqu'on arrête le traitement, il est donc conseillé de réduire progressivement la dose d'escitalopram, sur une période de plusieurs semaines ou mois, selon les besoins du patient (voir « Symptômes de discontinuation observés lors de l'arrêt du traitement », rubrique 4.2).

Maladie coronarienne

Etant donné que l'expérience clinique est limitée, la prudence est de rigueur chez les patients atteints d'une maladie coronarienne (voir rubrique 5.3).

Allongement de l'intervalle QT

On a constaté que l'escitalopram induit un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies ventriculaires, y compris de torsades de pointes, ont été rapportés pendant la période postmarketing, principalement chez des patients de sexe féminin ayant une hypokaliémie ou un allongement préexistant de l'intervalle QT ou d'autres maladies cardiaques (voir rubriques 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 et 5.1).

Il est conseillé d'être prudent chez les patients ayant une bradycardie significative, ou chez les patients présentant un infarctus aigu du myocarde récent ou une insuffisance cardiaque non compensée.

Des troubles électrolytiques tels qu'une hypokaliémie et une hypomagnésémie augmentent le risque d'arythmies malignes et doivent être corrigés avant de débiter le traitement par escitalopram.

En cas de traitement de patients ayant une maladie cardiaque stable, il faut envisager un examen de contrôle par ECG avant de débiter le traitement.

Si des signes d'arythmies cardiaques surviennent au cours du traitement par escitalopram, le traitement doit être arrêté et un ECG effectué.

Glaucome à angle fermé

Les ISRS, y compris l'escitalopram, peuvent avoir un effet sur la taille de la pupille et provoquer ainsi une mydriase. Cet effet mydriatique a la capacité de rétrécir l'angle oculaire, conduisant ainsi à une augmentation de la pression intraoculaire et un glaucome à angle fermé, en particulier chez les patients prédisposés. Par conséquent, l'escitalopram doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou des antécédents de glaucome.

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.

Excipients

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

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

Interactions pharmacodynamiques

Associations contre-indiquées:

IMAO non sélectifs irréversibles

Des cas de réactions sévères ont été rapportés chez des patients traités par un ISRS en association avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectif irréversible et chez des patients ayant récemment interrompu un traitement par ISRS et ayant débuté un traitement par un tel IMAO (voir rubrique 4.3). Dans quelques cas, le patient a développé un syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.8).

L'escitalopram est contre-indiqué en association avec les IMAO non sélectifs irréversibles. Un traitement par escitalopram peut commencer 14 jours après l'arrêt d'un traitement par IMAO irréversible. Au moins 7 jours doivent s'écouler entre la fin d'un traitement par escitalopram et le début d'un traitement par IMAO non sélectif irréversible.

Inhibiteur de la MAO-A sélectif réversible (moclobémide)

Au vu du risque de syndrome sérotoninergique, l'association d'escitalopram avec un inhibiteur MAO-A, tel que moclobémide, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Si cette association s'avère nécessaire, le traitement doit commencer aux doses recommandées les plus faibles et la surveillance clinique doit être renforcée.

Inhibiteur MAO non sélectif, réversible (linézolide)

L'antibiotique linézolide est un inhibiteur MAO non-sélectif, réversible et ne doit pas être donné aux patients traités par escitalopram. Si cette association s'avère nécessaire, les doses les plus faibles doivent être administrées sous surveillance clinique étroite (voir rubrique 4.3).

Inhibiteur MAO-B sélectif, irréversible (sélégiline)

La prudence est de rigueur en association avec la sélégiline (inhibiteur MAO-B irréversible) en raison du risque de développement du syndrome sérotoninergique. Des doses de sélégiline jusqu'à 10 mg par jour ont été administrées sans aucun risque en association avec du citalopram racémique.

Allongement de l'intervalle QT

Aucune étude pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'escitalopram associé à d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT n'a été réalisée. Il est impossible d'exclure l'existence d'un effet additif de l'escitalopram et de ces médicaments. Par conséquent, l'administration concomitante d'escitalopram avec des médicaments induisant un allongement de 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 antipaludéen, en particulier halofantrine), certains antihistaminiques (astémizole, mizolastine) etc., est contre-indiquée.

Associations requérant des précautions d'emploi:

Médicaments sérotoninergiques

L'administration concomitante avec des médicaments sérotoninergiques (p. ex. tramadol, sumatriptan et autres triptans) peut conduire à un syndrome sérotoninergique.

Médicaments abaissant le seuil épileptogène

Les ISRS peuvent diminuer le seuil épileptogène. Il faut être prudent lors d'une utilisation simultanée avec un autre médicament qui peut abaisser le seuil épileptogène (par ex. antidépresseurs (tricycliques, ISRS), neuroleptiques (phénothiazines, thioxanthènes et butyrophénones), méfloquine, bupropion et tramadol).

Lithium, tryptophane

Une potentialisation des effets a été rapportée lors de l'administration concomitante d'ISRS avec le lithium ou le tryptophane. Dès lors, la prudence s'impose lors d'une utilisation concomitante d'ISRS avec ces médicaments.

Millepertuis

L'utilisation concomitante d'ISRS et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut entraîner une augmentation de l'incidence des effets indésirables (voir rubrique 4.4).

Hémorragie

Une altération des effets anticoagulants peut avoir lieu lorsque l'escitalopram est associé aux anticoagulants oraux. La coagulation des patients suivant un traitement avec un anticoagulant oral doit être surveillée de près au début ou à l'arrêt du traitement par escitalopram (voir rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peut augmenter la tendance aux saignements (voir rubrique 4.4).

Alcool

On ne s'attend à aucune interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique entre l'escitalopram et l'alcool. Toutefois, comme pour les autres médicaments psychotropes, l'association avec l'alcool est déconseillée.

Médicaments induisant une hypokaliémie/hypomagnésémie

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

Interactions pharmacocinétiques

Effets des autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'escitalopram

Le métabolisme de l'escitalopram implique essentiellement la voie de l'iso-enzyme CYP2C19. Les iso-enzymes CYP3A4 et CYP2D6 peuvent également y contribuer, bien que dans une moindre mesure. Le S-DCT (escitalopram déméthylé), métabolite majeur, semble être partiellement métabolisé par l'iso-enzyme CYP2D6.

L'administration concomitante de l'escitalopram avec l'oméprazole 30 mg une fois par jour (un inhibiteur de l'iso-enzyme CYP2C19) a donné lieu à une augmentation modérée (approximativement 50 %) de la concentration plasmatique de l'escitalopram.

L'administration concomitante de l'escitalopram avec la cimétidine 400 mg deux fois par jour (un inhibiteur modéré général de l'enzyme) a donné lieu à une augmentation modérée (approximativement 70%) de la concentration plasmatique de l'escitalopram. Il est conseillé d'être prudent en cas d'administration concomitante d'escitalopram et de cimétidine. Un ajustement de la dose peut s'avérer nécessaire.

La prudence est donc recommandée lors d'une association avec les inhibiteurs de l'iso-enzyme CYP2C19 (p. ex. oméprazole, ésoméprazole, fluconazole, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidine) ou avec la cimétidine. Une diminution de la dose d'escitalopram peut être nécessaire sur base d'un monitoring des effets indésirables lors d'une administration concomitante (voir rubrique 4.4).

Effets de l'escitalopram sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

L'escitalopram est un inhibiteur de l'iso-enzyme CYP2D6. La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de l'escitalopram avec des médicaments qui sont principalement métabolisés par cette iso-enzyme et qui ont un indice thérapeutique limité, p. ex. le flécaïnide, le propafénone et le métoprolol (quand il est utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque), ou certains médicaments agissant sur le SNC qui sont principalement métabolisés par le CYP2D6, p. ex. les antidépresseurs comme la désipramine, la clomipramine et la nortriptyline ou les antipsychotiques comme le rispéridone, la thioridazine et l'halopéridol. Un ajustement de la dose peut s'avérer nécessaire.

L'administration concomitante avec la désipramine ou le métoprolol a entraîné dans les deux cas un doublement de la concentration plasmatique de ces 2 substrats du CYP2D6.

Des études *in vitro* ont montré que l'escitalopram peut également entraîner une faible inhibition du CYP2C19. La prudence est recommandée lors de l'utilisation concomitante de médicaments métabolisés par le CYP2C19.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données cliniques disponibles concernant les grossesses exposées à l'escitalopram sont limitées.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Escitalopram EG ne doit pas être utilisé durant la grossesse à moins que cela ne soit clairement nécessaire et seulement après une évaluation approfondie du risque/bénéfice.

Le nouveau-né doit être surveillé si l'utilisation d'Escitalopram EG par la mère continue en fin de grossesse, particulièrement pendant le troisième trimestre. Un arrêt brutal du traitement doit être évité pendant la grossesse.

Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né après utilisation des ISRS/IRSN par la mère en fin de grossesse: détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, troubles de l'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, nervosité, irritabilité, léthargie, pleurs persistants, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes peuvent être dus soit à des effets sérotoninergiques soit à des symptômes de discontinuation. Dans la majorité des situations, les complications débutent immédiatement ou rapidement (<24 heures) après l'accouchement.

Selon certaines données épidémiologiques, l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier à la fin de celle-ci, peut augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN). Le risque observé était de 5 cas pour 1 000 grossesses environ. Dans la population générale, on constate 1 à 2 cas d'HPPN pour 1 000 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/IRSN dans le mois précédant la naissance (voir rubriques 4.4, 4.8).

Allaitement

Il est probable que l'escitalopram soit excrété dans le lait humain.

Par conséquent, l'allaitement est déconseillé pendant la grossesse.

Fertilité

Les données animales ont démontré que le citalopram peut affecter la qualité du sperme (voir rubrique 5.3).

Des cas rapportés chez l'homme traité par quelques ISRS ont montré qu'un effet sur la qualité du sperme est réversible. Jusqu'à présent, aucun impact n'a été observé sur la fécondité humaine.

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

Bien qu'il ait été démontré que l'escitalopram n'affecte pas la fonction cognitive ou la performance psychomotrice, tout médicament psychoactif peut diminuer le jugement ou les aptitudes.

Les patients doivent être mis en garde sur le risque potentiel d'une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables surviennent le plus fréquemment durant la première ou la deuxième semaine de traitement et diminuent en général en intensité et fréquence à la poursuite du traitement.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables connus pour les ISRS et également rapportés pour l'escitalopram dans des études cliniques contrôlées versus placebo ou rapportés spontanément depuis la commercialisation, sont listés ci-dessous par classes de systèmes d'organes et par fréquence.

Les fréquences sont issues des études cliniques; elles n'ont pas été corrigées comparativement au placebo. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Rare	Réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Fréquence indéterminée	Sécrétion inappropriée d'ADH
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Perte d'appétit, augmentation de l'appétit, gain de poids
	Peu fréquent	Perte de poids
	Fréquence indéterminée	Hyponatrémie, anorexie ²
Affections psychiatriques	Fréquent	Anxiété, nervosité, rêves anormaux Chez la femme et l'homme: baisse de la libido Chez la femme: anorgasmie
	Peu fréquent	Bruxisme, agitation, nervosité, crises de panique, état confusionnel
	Rare	Agressivité, dépersonnalisation, hallucinations
	Fréquence indéterminée	Manie, idées suicidaires et comportement suicidaire ¹⁾ .
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée
	Fréquent	Insomnie, somnolence, sensations vertigineuses, paresthésie, tremblements
	Peu fréquent	Troubles du goût, troubles du sommeil, syncope
	Rare	Syndrome sérotoninergique
	Fréquence indéterminée	Dyskinésie, troubles des mouvements, convulsions, agitation psychomotrice/akathisie ²
Affections oculaires	Peu fréquent	Mydriase, troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	Peu fréquent	Tachycardie
	Rare	Bradycardie
	Fréquence indéterminée	Allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme, arythmie ventriculaire, y compris torsade de pointes
Affections vasculaires	Fréquence indéterminée	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Sinusite, bâillements
	Peu fréquent	Epistaxis
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Diarrhées, constipation, vomissements, sécheresse buccale
	Peu fréquent	Hémorragies gastro-intestinales (y compris des rectorragies)
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée	Hépatite, test de la fonction hépatique anormal
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Augmentation de la sudation
	Peu fréquent	Urticaire, alopecie, éruption cutanée, prurit

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
	Fréquence indéterminée	Ecchymose, angio-œdèmes
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée	Rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Chez l'homme: troubles de l'éjaculation, impuissance
	Peu fréquent	Chez la femme: métrorragie, ménorragie
	Fréquence indéterminée	Galactorrhée Chez l'homme: priapisme Hémorragie du post-partum*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue, pyrexie
	Peu fréquent	Œdème

¹⁾ Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant le traitement par escitalopram ou peu après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

²⁾ Ces effets indésirables ont été rapportés pour la classe thérapeutique des ISRS.

* Cet événement a été rapporté pour la classe thérapeutique des ISRS et IRSNA (voir rubriques 4.4, 4.6).

Effets de classe

Les études épidémiologiques, principalement menées chez des patients de 50 ans et plus, montrent une augmentation du risque de fractures osseuses chez les patients prenant des ISRS et des ATC. Le mécanisme entraînant ce risque n'est pas connu.

Symptômes de discontinuation observés lors de l'arrêt du traitement

L'arrêt des ISRS/IRSN (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à des symptômes de sevrage. Les symptômes tels que sensations vertigineuses, perturbations sensorielles (y compris paresthésies et sensations de choc électrique), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, confusion, sueurs, céphalées, diarrhées, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels sont les réactions les plus fréquemment rapportées. Ces symptômes sont généralement légers à modérés et spontanément résolutifs, mais peuvent être sévères et/ou prolongés chez certains patients. Par conséquent, lorsque le traitement par escitalopram n'est plus nécessaire, un arrêt graduel est conseillé en diminuant progressivement la posologie (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allongement de l'intervalle QT

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire, y compris de torsade de pointes, ont été rapportés pendant la période postmarketing, principalement chez des patients de sexe féminin, les patients ayant une hypokaliémie ou un allongement préexistant de l'intervalle QT ou d'autres maladies cardiaques (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 et 5.1).

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 le site internet: www.afmps.be.

4.9 Surdosage

Toxicité

Les données cliniques sur le surdosage d'escitalopram sont limitées et de nombreux cas impliquent un surdosage concomitant d'autres médicaments. Dans la majorité des cas, les symptômes rapportés ont

été légers ou nuls. Des cas mortels de surdosage d'escitalopram ont rarement été rapportés avec l'escitalopram seul; la majorité des cas impliquait un surdosage concomitant de plusieurs médicaments. Des doses d'escitalopram seul comprises entre 400 et 800 mg ont été ingérées sans que des symptômes sévères n'apparaissent.

Symptômes

Les symptômes rapportés en cas de surdosage avec l'escitalopram concernent principalement le système nerveux central (allant de vertiges, tremblements et agitation à de rares cas de syndrome sérotoninergique, convulsions et coma), le système gastro-intestinal (nausées/vomissements), et le système cardiovasculaire (hypotension, tachycardie, allongement de l'intervalle QT et arythmies) et la balance hydro/électrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie).

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Etablir et maintenir une voie aérienne dégagée, assurer une oxygénation et fonction respiratoire adéquates. Le lavage gastrique et l'utilisation de charbon actif doivent être envisagés. Un lavage gastrique doit être entrepris dès que possible après ingestion orale. Une surveillance cardiaque et des fonctions vitales est recommandée en complément d'un traitement symptomatique de soutien général. Il est conseillé de surveiller l'ECG en cas de surdosage chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive/des bradyarythmies, chez les patients utilisant simultanément des médicaments induisant un allongement de l'intervalle QT, ou chez les patients ayant des troubles du métabolisme, p. ex. une insuffisance hépatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antidépresseurs, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
Code ATC: N 06 AB 10

Mécanisme d'action

L'escitalopram est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (5-HT) ayant une haute affinité pour le site de liaison principal. Il se lie également à un site allostérique sur le transporteur de sérotonine, avec une affinité 1000 fois plus faible.

L'escitalopram n'a pas ou a peu d'affinité pour un certain nombre de récepteurs incluant les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminergiques D₁ et D₂, α_{1-} , α_{2-} , et β -adrénergiques, histaminiques H₁, cholinergiques (muscariniques), et les récepteurs aux benzodiazépines et aux opiacés.

L'inhibition de la recapture de 5-HT est le seul mécanisme d'action probable expliquant les effets pharmacologiques et cliniques de l'escitalopram.

Effets pharmacodynamiques

Au cours d'une étude contrôlée par placebo, réalisée en double aveugle et évaluant l'ECG chez des sujets sains, la variation de l'intervalle QTc (correction de Fridericia) par rapport à l'état initial était de 4,3 msec (IC à 90%: 2,2; 6,4) à la dose de 10 mg/jour et de 10,7 msec (IC à 90%: 8,6; 12,8) à la dose supratherapeutique de 30 mg/jour (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 et 4.9).

Efficacité et sécurité cliniques

Episodes dépressifs majeurs

L'escitalopram s'est avéré efficace dans le traitement aigu des épisodes dépressifs majeurs dans trois des quatre études à court terme (8 semaines), contrôlées versus placebo, réalisées en double-aveugle. Dans une étude de prévention des rechutes menée à long terme, 274 patients qui avaient répondu lors de la phase initiale de traitement en ouvert de 8 semaines avec l'escitalopram 10 ou 20 mg par jour, ont été randomisés afin de poursuivre un traitement de 36 semaines, soit avec l'escitalopram à la même dose, soit avec du placebo. Cette étude a montré que le laps de temps avant de faire une rechute était

significativement plus long parmi les patients qui ont poursuivi leur traitement avec l'escitalopram durant les 36 semaines ultérieures, que parmi ceux traités par placebo.

Trouble anxiété sociale

L'escitalopram a démontré son efficacité dans le trouble anxiété sociale, tant dans trois études à court terme (12 semaines) que dans une étude de 6 mois, dans la prévention des rechutes chez des patients répondeurs. Une étude "dose-finding" de 24 semaines a démontré l'efficacité de l'escitalopram 5, 10 et 20 mg.

Trouble anxiété généralisée

L'escitalopram à 10 et 20 mg par jour s'est avéré efficace dans 4 études sur 4, toutes contrôlées par placebo.

Les données rassemblées de trois études de conception comparable, comprenant 421 patients traités par escitalopram et 419 patients traités par placebo, montrent respectivement 47,5 % et 28,9 % de réponse et 37,1 % et 20,8 % de rémission. Un effet maintenu a été observé à partir de la semaine 1.

Dans une étude randomisée de 24 à 76 semaines comprenant 373 patients ayant répondu à un traitement initial en ouvert de 12 semaines, une efficacité durable a été démontrée avec escitalopram 20 mg par jour.

Trouble obsessionnel compulsif

Dans une étude clinique randomisée, réalisée en double-aveugle, l'escitalopram à 20 mg par jour s'est séparé du placebo pour le score total Y-BLOCS après 12 semaines. Après 24 semaines, aussi bien l'escitalopram à 10 mg par jour que l'escitalopram à 20 mg par jour se sont montrés supérieurs au placebo.

La prévention de la rechute a été démontrée avec escitalopram 10 mg et 20 mg par jour chez les patients ayant répondu à un traitement en ouvert de 16 semaines et ayant fait l'objet d'une étude de 24 semaines, randomisée, réalisée en double-aveugle, contrôlée par placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption est presque totale et indépendante de la prise alimentaire. (Le temps moyen jusqu'à la concentration maximale (T_{max} moyen) est de 4 heures à doses répétées). Comme avec le citalopram racémique, la biodisponibilité absolue de l'escitalopram devrait être d'environ 80 %.

Distribution

Le volume de distribution apparent ($V_{d,B}/F$) après administration orale est de 12 à 26 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 80 % pour l'escitalopram et ses principaux métabolites.

Biotransformation

L'escitalopram est métabolisé par le foie en métabolites déméthylé et didéméthylé. Tous deux sont pharmacologiquement actifs. D'autre part, l'azote peut être transformé en oxyde pour former le métabolite N-oxyde. L'escitalopram et ses métabolites sont en partie excrétés sous forme glucuroconjuguée. A doses répétées, les concentrations moyennes en métabolites déméthylé et didéméthylé atteignent habituellement respectivement 28-31% et moins de 5% de la concentration en escitalopram. La biotransformation de l'escitalopram en son métabolite déméthylé fait intervenir principalement l'iso-enzyme CYP2C19, avec une possible contribution des iso-enzymes CYP3A4 et CYP2D6.

Élimination

La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$ β) après doses répétées est d'environ 30 heures et la clairance plasmatique orale (Cl oral) est d'environ 0,6 l/min. Les métabolites majeurs ont une demi-vie significativement plus longue. L'escitalopram et ses métabolites majeurs sont supposés être éliminés

par voie hépatique (métabolisme hépatique) et rénale. La dose est éliminée principalement par voie urinaire sous forme de métabolites.

Linéarité

La pharmacocinétique est linéaire. L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en 1 semaine environ. Des concentrations moyennes à l'état d'équilibre de 50 nmol/l (de 20 à 125 nmol/l) sont atteintes pour une posologie de 10 mg par jour.

Patients âgés (> 65 ans).

L'escitalopram semble être éliminé plus lentement chez les sujets âgés que chez les jeunes. L'exposition systémique (ASC) est d'environ 50 % plus élevée chez les sujets âgés en comparaison des jeunes volontaires sains (voir rubrique 4.2).

Réduction de la fonction hépatique

La demi-vie de l'escitalopram était environ deux fois plus longue et l'exposition était supérieure d'environ 60% chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée (critères de Child-Pugh A et B) que chez les sujets ayant une fonction hépatique normale (voir rubrique 4.2).

Réduction de la fonction rénale

Une demi-vie plus longue et une augmentation légère de l'exposition a été observées avec le citalopram racémique chez les patients présentant une fonction rénale réduite (CL_{CR} 10–53 ml/min). Les concentrations plasmatiques des métabolites n'ont pas été étudiées, mais elles pourraient être augmentées (voir rubrique 4.2).

Polymorphisme

Il a été observé que les métaboliseurs lents pour l'iso-enzyme CYP2C19 ont une concentration plasmatique d'escitalopram deux fois plus élevée que les métaboliseurs rapides. Aucune modification significative de l'exposition n'a été observée chez les métaboliseurs lents pour l'iso-enzyme CYP2D6 (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas eu de batteries d'études précliniques conventionnelles complètes menées avec l'escitalopram puisque les études toxicocinétiques et toxicologiques qui ont été menées sur des rats avec l'escitalopram et le citalopram montraient un profil similaire. De ce fait, toutes les informations sur le citalopram peuvent être extrapolées à l'escitalopram.

Dans des études toxicologiques comparatives chez le rat, l'escitalopram et le citalopram ont entraîné une toxicité cardiaque, y compris l'insuffisance cardiaque congestive, après plusieurs semaines de traitement, à des dosages entraînant des effets toxiques généraux. La cardiotoxicité semblait plutôt être liée aux pics de concentrations plasmatiques qu'aux expositions systémiques (ASC).

Des pics de concentrations plasmatiques pour lesquels aucun effet indésirable n'a été observé, étaient (8 fois) plus élevés que ceux atteints lors de l'utilisation clinique, alors que l'ASC pour l'escitalopram était seulement 3 à 4 fois plus élevé que l'exposition atteinte lors de l'utilisation clinique. Pour le citalopram, les valeurs ASC pour le S-énantiomère étaient 6 à 7 fois plus élevées que l'exposition atteinte lors de l'utilisation clinique. Ce résultat est probablement dû à une influence excessive sur les amines biogènes, c.-à-d. secondaire aux effets pharmacologiques primaires, avec pour conséquence des effets hémodynamiques (diminution du débit coronarien) et ischémie. Le mécanisme exact de la cardiotoxicité chez le rat n'est toutefois pas clair. L'expérience clinique avec le citalopram, et l'expérience avec l'escitalopram dans les essais cliniques, ne montrent pas de corrélation clinique avec ces résultats.

Une augmentation de la teneur en phospholipides dans certains tissus a été observée comme p. ex. dans le poumon, les épидидymes et le foie après un traitement prolongé par escitalopram et citalopram chez les rats. Ces constatations dans les épидидymes et dans le foie ont été observées à des expositions

similaires à celles chez l'homme. Cet effet est réversible après l'arrêt du traitement. L'accumulation de phospholipides (phospholipidose) chez l'animal a été observée en association avec de nombreux médicaments cationiques amphophiles. La pertinence de ce phénomène au regard de l'espèce humaine n'est pas connue.

Lors d'études de toxicité au cours du développement menées chez le rat, des effets embryotoxiques (réduction du poids fœtal et retards réversibles dans l'ossification) ont été observés à une exposition, en termes d'ASC, excédant l'exposition atteinte pendant l'utilisation clinique. Aucune augmentation de la fréquence de malformations n'a été observée. Une étude pré- et post-natale a montré une survie réduite au cours de la période d'allaitement à des expositions, en termes d'ASC, excédant l'exposition atteinte pendant l'utilisation clinique.

Les données animales ont démontré que le citalopram réduit l'indice de fécondité et de grossesse, ainsi que le nombre d'implantations, et induit du sperme anormal à des expositions beaucoup plus supérieures à l'exposition observée chez l'homme. Pour l'escitalopram, aucune donnée animale n'est disponible quant à cet aspect.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

cellulose microcristalline (E460)
croscarmellose sodique (E468)
silice colloïdale anhydre
stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage du comprimé

hypromellose (E464)
dioxyde de titane (E171)
macrogol 400

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 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

Plaquettes en OPA/Alu/PVC-Aluminium contenant
10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 et 200 comprimés (plaquettes).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Escitalopram EG 10 mg comprimés pelliculés: BE439354
Escitalopram EG 20 mg comprimés pelliculés: BE439363

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

Date de première autorisation: 21/06/2013.
Date de dernier renouvellement: 09/11/2015.

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

Date d'approbation du texte: 01/2021.
Date de mise à jour du texte: 12/2020.