

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Citalopram-ratiopharm 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimés ronds, blancs comportant une barre de cassure, et d'un diamètre de 8 mm.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des épisodes de dépression majeure.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le citalopram doit être administré en une seule prise orale, soit le matin, soit le soir. Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture, mais avec un liquide.

Une fois le traitement instauré, il ne faut pas escompter l'effet antidépresseur avant un délai minimum de deux semaines. La thérapie doit ensuite être poursuivie jusqu'à ce que le patient soit resté libre de symptômes depuis 4 à 6 mois.

Utilisation chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans

Le citalopram ne doit pas être utilisé pour traiter les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.4).

Adultes

Le citalopram doit être administré en une dose orale unique de 20 mg par jour.

En fonction de la réaction individuelle du patient, cette dose pourra ensuite être portée à un maximum de 40 mg par jour.

Patients âgés (> 65 ans)

Chez les patients âgés, il convient de descendre à la moitié de la posologie recommandée, p. ex. 10 à 20 mg par jour. La posologie maximum recommandée chez les personnes âgées est de 20 mg/jour.

Altération de la fonction rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est requise si le patient souffre d'une insuffisance rénale légère à modérée. La prudence est de mise chez les patients qui présentent une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, voir rubrique 5.2).

Altération de la fonction hépatique

Une dose journalière de 10 mg est recommandée pendant les deux premières semaines de traitement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. En fonction de la réaction individuelle du patient, cette dose pourra ensuite être portée à un maximum de 20 mg par jour. La prudence et une adaptation particulièrement attentive de la posologie sont conseillées chez les patients qui présentent une altération sévère de la fonction hépatique (voir rubrique 5.2).

Métaboliseurs CYP2C19 lents

Une première dose de 10 mg par jour pendant les deux premières semaines de traitement est recommandée aux patients connus pour être des métaboliseurs lents sur le plan du CYP2C19. La dose peut ensuite être portée à un maximum de 20 mg par jour en fonction de la réponse individuelle du patient (voir rubrique 5.2).

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

Il convient d'éviter tout arrêt abrupt. Lorsqu'on arrête un traitement par citalopram, la dose doit être progressivement diminuée sur une période d'une à deux semaines minimum pour réduire le risque de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). Si des symptômes intolérables surviennent à la suite d'une diminution de la posologie ou d'un arrêt du traitement, on peut envisager de repasser à la dose précédemment prescrite. Le médecin pourra ensuite reprendre la réduction posologique, mais de façon plus progressive.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Traitement par IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase).
Certains cas présentaient des caractéristiques évoquant un syndrome sérotoninergique.
- Il ne faut pas administrer du citalopram aux patients qui reçoivent des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), y compris des doses journalières de sélégiline supérieures à 10 mg/jour.
L'administration de citalopram est également à éviter pendant les quatorze jours qui suivent l'arrêt d'un IMAO irréversible ou au cours du délai d'attente que les fabricants des divers IMAO réversibles (IRMA) spécifient dans leurs recommandations de prescription. Inversement, il ne faut pas introduire un IMAO au cours des sept jours qui suivent l'arrêt du citalopram (voir rubrique 4.5)
- L'association de citalopram et de linézolide est contre-indiquée, sauf si les conditions permettent une surveillance étroite de la tension artérielle (voir rubrique 4.5).
- Le citalopram est contre-indiqué chez les patients présentant un allongement de l'espace QT ou un syndrome du QT long congénital.
- Le citalopram est contre-indiqué en association aux médicaments connus pour prolonger l'espace QT (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour le traitement des patients âgés et des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, voir rubrique 4.2.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans

L'utilisation d'antidépresseurs est déconseillée chez les enfants et les 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 les 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.

Hyponatrémie

Des cas d'hyponatrémie, s'expliquant probablement par une sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH), ont été rarement signalés lors de l'utilisation des ISRS ; ils se résolvent généralement à l'arrêt du traitement. Les sujets âgés de sexe féminin semblent présenter un risque particulièrement élevé.

Suicide/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 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 d'idées suicidaires ou de comportement de risque 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 le 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 ou de comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

Acathisie/agitation psychomotrice

L'utilisation d'ISRS/IRSNa a été associée à l'apparition d'acathisie, caractérisée par une agitation et un besoin de bouger, subjectivement désagréables, voire douloureux, s'accompagnant souvent d'une incapacité à rester tranquillement assis ou debout. Ce phénomène survient surtout au cours des quelques premières semaines de traitement. Il peut être délétère d'augmenter la dose dans de tels cas.

Manie

Chez les patients atteints de troubles bipolaires, la maladie peut évoluer vers une phase maniaque. Si le patient entre dans une phase maniaque, le traitement par citalopram sera interrompu.

Convulsions

Les médicaments antidépresseurs peuvent élever le risque d'apparition de convulsions. Le citalopram doit être arrêté chez tout patient qui présenterait ce phénomène. Il doit également être évité chez les personnes qui présentent une épilepsie instable, et les personnes épileptiques dont

l'affection est stabilisée doivent être suivies attentivement. Le citalopram sera retiré du traitement, si l'on constate un accroissement de la fréquence des accès convulsifs.

Diabète

Un traitement par un ISRS peut déséquilibrer la glycémie des patients diabétiques. Il peut s'avérer nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline et/ou des antidiabétiques oraux.

Syndrome sérotoninergique

Dans de rares cas, un syndrome sérotoninergique a été signalé chez des patients traités par un ISRS. Une constellation de symptômes tels qu'agitation, tremblements, myoclonies et hyperthermie peut trahir l'apparition de cette affection (voir rubrique 4.5). Il faut immédiatement arrêter le traitement par citalopram et instaurer un traitement symptomatique.

Médicaments sérotoninergiques

Le citalopram ne devrait pas être utilisé en concomitance avec des médicaments dotés d'effets sérotoninergiques, tels que le sumatriptan ou un autre triptan, le tramadol, la buprénorphine, l'oxitriptan et le tryptophane.

Hémorragie

On a signalé des allongements du temps de saignement et/ou des anomalies hémorragiques, telles que des ecchymoses, des saignements gynécologiques, gastro-intestinaux, cutanés ou muqueux sous ISRS (voir rubrique 4.8). Les ISRS et IRSNA peuvent augmenter le risque d'hémorragie du post-partum (voir rubriques 4.6 et 4.8). La prudence est de mise chez les patients qui prennent un ISRS, particulièrement en cas d'utilisation concomitante de substances actives dont on sait qu'elles affectent la fonction plaquettaire ou qu'elles peuvent augmenter le risque d'hémorragie. Il en est de même chez les personnes qui présentent des antécédents d'affections hémorragiques (voir rubrique 4.5).

Thérapie par électrochocs

Étant donné la pauvreté des données cliniques en matière d'administration concomitante de citalopram et d'une thérapie par électrochocs, il convient de se montrer prudent.

Millepertuis

Il se peut que les effets indésirables soient plus fréquents en cas d'utilisation concomitante de citalopram et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*). Il convient dès lors d'éviter cette association (voir rubrique 4.5).

Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement

Les symptômes de sevrage sont fréquents à l'arrêt du traitement, particulièrement si celui-ci est abrupt (voir rubrique 4.8). Lors d'un essai clinique sur l'utilisation du citalopram pour prévenir les rechutes, 40 % des patients recevant le traitement actif ont présenté des effets indésirables après l'arrêt du traitement, contre 20 % de ceux qui poursuivaient le traitement.

Il est possible que ce phénomène dépende de plusieurs facteurs, dont la durée et la posologie de la thérapie ainsi que la vitesse de réduction de la dose. Des étourdissements, des troubles sensitifs (y compris des paresthésies et des impressions de chocs électriques), des perturbations du sommeil (y compris des insomnies et des rêves intenses), une agitation ou une anxiété, des nausées et/ou des vomissements, des tremblements, une confusion, une transpiration abondante, des maux de tête, des diarrhées, des palpitations, une instabilité émotionnelle, une irritabilité et des troubles visuels ont été signalés le plus souvent. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés, mais ils peuvent être de forte intensité chez certains patients.

Ils se produisent habituellement au cours des quelques premiers jours d'arrêt du traitement, mais de très rares cas d'apparition de tels symptômes ont été observés chez des patients qui avaient sauté une dose par inadvertance. Ils surviennent habituellement au cours des quelques premiers jours qui suivent l'arrêt du traitement, mais ont également été décrits chez des patients qui avaient sauté une prise par inadvertance. Généralement, ces symptômes sont spontanément résolutifs et disparaissent en 2 semaines, mais ils peuvent perdurer chez certains individus (2 à 3 mois ou plus). Il est dès lors conseillé, lorsqu'on arrête le traitement, de réduire progressivement le citalopram sur une période de plusieurs semaines ou mois, en fonction des besoins du patient (voir « Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement par ISRS», rubrique 4.2).

Psychose

Le traitement des patients psychotiques présentant des épisodes dépressifs peut aggraver les symptômes psychotiques.

Allongement de l'espace QT

Le citalopram s'est avéré provoquer un allongement de l'espace QT dépendant de la dose. Des cas d'allongement de l'espace QT et d'arythmie ventriculaire, y compris des torsades de pointes, ont été signalés depuis la mise sur le marché, principalement chez les patients de sexe féminin ou atteints d'hypokaliémie ou présentant déjà un allongement d QT ou une autre maladie cardiaque (voir rubriques 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 et 5.1).

Il est conseillé de se montrer prudent chez les patients qui présentent une importante bradycardie ou un infarctus aigu récent du myocarde ou encore, une insuffisance cardiaque non compensée.

Les troubles électrolytiques de type hypokaliémie et hypomagnésémie augmentent le risque d'arythmies malignes et doivent être corrigés avant l'instauration du traitement par citalopram.

Si des patients présentant une maladie cardiaque stable sont traités, il faut envisager d'effectuer un examen ECG avant de commencer le traitement.

Si des signes d'arythmie cardiaque surviennent pendant le traitement par citalopram, il faut abandonner celui-ci et effectuer un ECG.

Titration de la dose

Au début du traitement, une insomnie et une agitation peuvent survenir. Une titration de la dose peut s'avérer utile.

Dysfonction sexuelle

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)/inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradréline (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.

Glaucome à angle fermé

Les ISRS, y compris le citalopram, peuvent influencer le diamètre de la pupille, résultant en mydriase. Cet effet mydriatique peut réduire l'angle de l'œil, résultant en une pression intraoculaire accrue et glaucome à angle fermé, en particulier chez les patients prédisposés. Citalopram doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou des antécédents de glaucome.

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

Interactions pharmacodynamiques

Sur le plan pharmacodynamique, des cas de syndrome sérotoninergique ont été signalés lorsque le citalopram était associé au moclobémide et à la buspirone.

Associations contre-indiquées

Inhibiteurs de la monoamine oxydase

- L'utilisation concomitante de citalopram et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) peut entraîner de sévères effets indésirables, y compris le syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.3).
- Des réactions sérieuses, voire fatales, ont été signalées chez des patients traités par une association d'ISRS et d'IMAO, y compris l'IMAO irréversible sélégiline et les IMAO réversibles linézolide et moclobémide, ainsi que chez des personnes qui avaient arrêté un ISRS depuis peu et étaient passées à un IMAO.
- Certains cas présentaient des caractéristiques ressemblant à celles du syndrome sérotoninergique. Les symptômes d'interaction avec un IMAO comprennent : tremblements, hyperthermie, rigidité, myoclonies, instabilité autonome éventuellement caractérisée par de rapides fluctuations des paramètres vitaux, modifications de l'état mental, telles que confusion, irritabilité et agitation extrême évoluant en délire et coma (voir rubrique 4.3).

Sélégiline (inhibiteur sélectif de la MAO-B)

Une étude d'interaction pharmacocinétique/pharmacodynamique portant sur l'administration concomitante de citalopram (20 mg par jour) et de sélégiline (10 mg par jour), un inhibiteur sélectif de la MAO-B, n'ont mis en évidence aucune interaction cliniquement significative. L'utilisation concomitante de citalopram et de sélégiline (à des doses supérieures à 10 mg par jour) n'est pas recommandée.

Allongement de l'espace QT

Aucune étude pharmacocinétique ni pharmacodynamique n'a porté sur les interactions entre le citalopram et d'autres médicaments prolongeant l'intervalle QT. Un effet additif du citalopram et de ces médicaments ne peut être exclu. Dès lors, la coadministration de citalopram et de médicaments prolongeant l'intervalle QT, de type antiarythmiques de classe IA et III, antipsychotiques (p. ex. dérivés de la phénothiazine, pimozide, halopéridol), antidépresseurs tricycliques, certains agents antimicrobiens (p. ex. sparfloxacine, moxifloxacine, érythromycine IV, pentamidine, traitement contre la malaria, en particulier halofantrine), certains antihistaminiques (astémizole, mizolastine), est contre-indiquée.

Pimozide

La coadministration d'une dose unique de 2 mg de pimozide à des sujets recevant 40 mg/jour de citalopram racémique pendant 11 jours entraînait une augmentation de l'ASC et de la C_{max} du pimozide, mais pas systématiquement pendant toute la durée de l'étude. La coadministration de pimozide et de citalopram entraînait un allongement moyen de l'espace QT_c d'environ 10 ms. Compte tenu des interactions observées lors d'une l'administration de pimozide, même à faible dose, l'administration concomitante de ces deux substances est contre-indiquée.

Associations exigeant des précautions d'utilisation

Médicaments sérotoninergiques

Lithium, tryptophane

On n'observe pas d'interaction pharmacocinétique entre le lithium et le citalopram. Une augmentation des effets sérotoninergiques a toutefois été signalée lors de l'administration combinée d'ISRS et de lithium ou de tryptophane. La prudence est de mise en cas d'utilisation concomitante de citalopram et

de ces substances actives. Un suivi systématique des taux de lithium doit être maintenu comme à l'accoutumée.

L'association à des médicaments sérotoninergiques (p. ex. tramadol, buprénorphine, sumatriptan) pourrait renforcer les effets associés sur la 5 HT.

En attendant de plus amples informations, l'utilisation concomitante de citalopram et d'agonistes de la 5-HT, tels que le sumatriptan et les autres triptans, n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Millepertuis

Il se peut que les effets indésirables soient plus fréquents en cas d'utilisation concomitante de citalopram et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir rubrique 4.4).

Hémorragie

Il est justifié de se montrer prudent chez les patients qui sont traités en même temps par des anticoagulants ou par des médicaments qui affectent le fonctionnement des thrombocytes (comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], l'acide acétylsalicylique, le dipyridamole et la ticlopidine) ou encore par d'autres produits susceptibles d'élever le risque d'hémorragie (p. ex. les antipsychotiques atypiques) (voir rubrique 4.4).

Électrochocs

Aucune étude clinique n'a permis d'établir les risques ou les bénéfices de l'utilisation combinée des électrochocs et du citalopram (voir rubrique 4.4).

Alcool

Aucune interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique n'a été démontrée entre le citalopram et l'alcool. Cette association n'est toutefois pas à conseiller.

Médicaments induisant une hypokaliémie/hypomagnésémie

Il est justifié de se montrer prudent en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments provoquant une hypokaliémie/hypomagnésémie puisque, car ces conditions augmentent le risque d'arythmies malignes (voir rubrique 4.4).

Médicaments abaissant le seuil d'apparition des convulsions

Les ISRS peuvent abaisser le seuil d'apparition des convulsions. La prudence est donc de mise lors de l'administration concomitante d'autres médicaments capables, eux aussi, d'abaisser ce seuil (p. ex. antidépresseurs (ISRS), neuroleptiques (butyrophénones, thioxanthènes), méfloquine, bupropion et tramadol).

Interactions pharmacocinétiques

La biotransformation du citalopram en déméthylcitalopram fait intervenir les isozymes du système du cytochrome P450 CYP2C19 (env. 38 %), CYP3A4 (env. 31 %) et CYP2D6 (env. 31 %). Le fait que le citalopram soit métabolisé par plusieurs CYP implique que l'inhibition de sa biotransformation est peu probable, car l'inhibition d'une enzyme peut être compensée par une autre. Dès lors, dans la pratique clinique, la coadministration de citalopram avec d'autres médicaments n'a que très peu de risque de produire des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques.

Aliments

Aucune action de la nourriture n'a été signalée sur l'absorption et les autres propriétés

pharmacocinétiques du citalopram.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du citalopram

La coadministration de kétoconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A4) ne modifiait pas la pharmacocinétique du citalopram.

Une étude évaluant les interactions pharmacocinétiques entre le lithium et le citalopram n'a mis en évidence aucune interaction de ce type (voir aussi ci-dessus).

Cimétidine

La cimétidine, un inhibiteur d'enzyme connu des CYP2D6, 3A4 et 1A2) a provoqué une légère augmentation des taux à l'équilibre moyens du citalopram. Il est donc conseillé de se montrer prudent lors de l'administration concomitante de citalopram et de cimétidine.

La coadministration d'escitalopram (énantiomère actif du citalopram) avec de l'oméprazole (inhibiteur du CYP2C19), 30 mg une fois par jour, a entraîné un accroissement modéré (d'environ 50 %) des concentrations plasmatiques en escitalopram. La prudence est donc de mise en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP2C19 (p. ex. oméprazole, ésoméprazole, fluconazole, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidine) ou cimétidine. Un ajustement de la dose peut se justifier.

Métoprolol

Il convient de se montrer prudent quand du citalopram est coadministré avec des médicaments qui sont principalement métabolisés par cette enzyme et présentent en outre un index thérapeutique étroit, p. ex. flécaïnide, propafénone et métoprolol (lors de son utilisation dans l'insuffisance cardiaque) ou avec des médicaments qui sont actifs sur le SNC et sont principalement métabolisés par le CYP2D6, p. ex. des antidépresseurs, tels que la désipramine, la clomipramine et la nortriptyline, ou des antipsychotiques tels que la rispéridone, la thioridazine et l'halopéridol. Une adaptation de la posologie peut se justifier. La coadministration de métoprolol a entraîné un doublement du taux plasmatique de ce produit, mais n'a pas significativement augmenté l'effet du métoprolol sur la tension artérielle et le rythme cardiaque.

Effets du citalopram sur d'autres médicaments

Une étude d'interaction pharmacocinétique/pharmacodynamique portant sur l'administration concomitante de citalopram et de métoprolol (un substrat du CYP2D6) a mis en évidence une élévation par un facteur deux des concentrations de métoprolol, mais aucune augmentation statistiquement significative de l'effet du métoprolol sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque de volontaires en bonne santé.

Le citalopram et le déméthylcitalopram sont des inhibiteurs négligeables des isoenzymes CYP2C9, CYP2E1 et CYP3A4, et seulement de faibles inhibiteurs des isoenzymes CYP1A2, CYP2C19 et CYP2D6 par rapport à d'autres ISRS connus comme des inhibiteurs importants.

Substrats du CYP, lévomépromazine, digoxine

Par conséquent, aucune modification, ou seulement des modifications très modestes sans incidence clinique, n'ont été observées quand le citalopram a été associé à des substrats des isoenzymes CYP1A2 (clozapine et théophylline), CYP2C9 (warfarine), CYP2C19 (imipramine et méphénytoïne), CYP2D6 (spartéine, imipramine, amitriptyline, rispéridone) et CYP3A4 (warfarine, carbamazépine (et son métabolite, l'époxyde de carbamazépine) et triazolam).

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le citalopram et la digoxine (ce qui

suggère que le citalopram n'a pas d'effet inducteur ni inhibiteur sur la glycoprotéine P).

Désipramine, imipramine

Une étude pharmacocinétique n'a pas démontré d'effet sur les concentrations en citalopram ou en imipramine, alors que le taux de désipramine, principal métabolite de l'imipramine, était augmenté. L'association de désipramine et de citalopram a révélé une élévation de la concentration plasmatique en désipramine. Une réduction de la dose de ce produit peut s'imposer.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des données publiées chez les femmes enceintes (plus de 2 500 résultats d'exposition) n'a mis en évidence aucun effet malformatif ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né. Cependant, le citalopram ne doit pas être utilisé pendant la grossesse que s'il est clairement nécessaire et après avoir évalué le rapport bénéfice/risque.

Les nouveau-nés doivent donc être gardés en observation si l'utilisation maternelle de citalopram se poursuit dans les derniers stades de la grossesse, en particulier pendant le troisième trimestre. Il faut par ailleurs éviter tout arrêt abrupt pendant la grossesse.

Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né après utilisation d'ISRS/IRNS par la mère en fin de grossesse : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, instabilité thermique, problèmes d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, nervosité, irritabilité, léthargie, pleurs incessants, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes pourraient être le résultat d'effets sérotoninergiques ou d'un phénomène de sevrage. Dans la majorité des cas, les complications commencent immédiatement ou peu après l'accouchement (< 24 heures).

Les données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, particulièrement en fin de grossesse, peut augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN). Le risque observé était de 5 cas environ pour 1 000 grossesses. Un ou deux cas de HPPN apparaissent sur 1 000 grossesses dans la population générale.

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 et 4.8).

Allaitement

Le citalopram est excrété dans le lait maternel. On estime que le nourrisson allaité recevra environ 5 % de la dose quotidienne administrée à la mère rapportée au poids (en mg/kg). Aucun événement, ou seulement des événements mineurs, n'a été observé chez les nourrissons. Toutefois, les données disponibles sont insuffisantes pour évaluer les risques pour l'enfant. La prudence s'impose.

Fertilité masculine

Les données recueillies chez l'animal montrent que le citalopram peut altérer la qualité du sperme (voir rubrique 5.3). Les études de cas humains ont montré que les effets de certains ISRS sur la qualité du sperme sont réversibles. Aucun impact sur la fécondité humaine n'a été observé jusqu'ici.

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

Le citalopram influe de façon mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les médicaments psychoactifs peuvent altérer la capacité de porter des jugements et de réagir aux

situations d'urgence. Les patients doivent donc être informés de ces effets et être avertis que leur capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines pourrait s'en trouver affectée.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables observés sous citalopram sont généralement légers et transitoires. Ils surviennent le plus fréquemment pendant la ou les deux premières semaines de traitement et s'atténuent généralement par la suite. Les effets indésirables sont présentés conformément à la terminologie MedDRA.

Pour les réactions suivantes, une relation dose-effet a été établie : transpiration abondante, sécheresse buccale, insomnie, somnolence, diarrhée, nausées et fatigue.

Le tableau indique les taux d'incidence des réactions médicamenteuses indésirables associées aux ISRS et/ou au citalopram, observées soit chez au moins 1 % des patients lors des essais en double aveugle contrôlés par placebo, soit après la mise sur le marché. 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 ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes	FRÉQUENCE	EFFET INDÉSIRABLE
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Thrombopénie
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Fréquence indéterminée	Sécrétion inappropriée d'HAD, hyperprolactinémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Perte d'appétit, perte de poids, anorexie
	Peu fréquent	Augmentation de l'appétit, prise de poids
	Rare	Hyponatrémie
	Fréquence indéterminée	Hypokaliémie
Affections psychiatriques	Très fréquent	Troubles du sommeil
	Fréquent	Agitation, baisse de la libido, anxiété, nervosité, état de confusion, difficultés orgasmiques (chez la femme), rêves étranges, apathie
	Peu fréquent	Agressivité, dépersonnalisation, hallucination, manie, euphorie
	Rare	Augmentation de la libido
	Fréquence indéterminée	Crise de panique, bruxisme, instabilité psychomotrice, idées suicidaires, comportement suicidaire ¹

Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence, insomnie, céphalée
	Fréquent	Tremblement, paresthésie, étourdissement, troubles de l'attention, migraine, dysgueusie, troubles de la concentration, amnésie
	Peu fréquent	Syncope
	Rare	Crise épileptique tonico-clonique, dyskinésie, dysgueusie, syndrome sérotoninergique
	Fréquence indéterminée	Convulsions, troubles extrapyramidaux, akathisie, troubles du mouvement
Affections oculaires	Très fréquent	Troubles de l'accommodation
	Peu fréquent	Mydriase
	Fréquence indéterminée	Trouble visuel
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Acouphène
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations
	Peu fréquent	Bradycardie, tachycardie
	Très rare	Arythmie supraventriculaire
	Fréquence indéterminée	Allongement de l'espace QT, arythmie ventriculaire, y compris torsade de pointes
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension, hypotension
	Rare	Hémorragie
	Fréquence indéterminée	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Bâillements, sinusite, rhinite
	Rare	Toux
	Fréquence indéterminée	Epistaxis
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Sécheresse buccale, nausées
	Fréquent	Diarrhée, vomissements, constipation, dyspepsie, douleur abdominale, flatulences, salivation excessive
	Fréquence indéterminée	Hémorragie gastro-intestinale (y compris hémorragie rectale)
Affections hépatobiliaires	Rare	Hépatite
	Fréquence indéterminée	Résultats anormaux des analyses évaluant la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Transpiration abondante
	Fréquent	Prurit

	Peu fréquent	Urticaire, alopecie, éruption cutanée, purpura, réaction de photosensibilité
	Fréquence indéterminée	Ecchymoses, angio-œdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgie, arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Polyurie
	Peu fréquent	Rétention d'urine
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Impuissance, trouble de l'éjaculation, anéjaculation, dysménorrhée
	Peu fréquent	Chez les femmes : Ménorragie, hémorragie du post-partum ²
	Fréquence indéterminée	Chez les femmes : Métorragie, Chez les hommes : Priapisme, galactorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Asthénie
	Fréquent	Fatigue
	Peu fréquent	Œdème
	Rare	Pyrexie, malaise

¹ Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été signalés pendant le traitement par citalopram ou peu après son arrêt (voir rubrique 4.4).

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

Fractures osseuses

Des études épidémiologiques principalement réalisées chez des patients de 50 ans et plus ont révélé un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des ISRS et des ATC. On ignore le mécanisme à la base de ce risque.

Allongement de l'intervalle QT

Des cas d'allongement de l'espace QT et d'arythmie ventriculaire, y compris des torsades de pointes, ont été signalés depuis la mise sur le marché, principalement chez les patients de sexe féminin ou atteints d'hypokaliémie ou présentant déjà un allongement d QT ou une autre maladie cardiaque (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 et 5.1).

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

L'arrêt du citalopram (particulièrement quand il est abrupt) entraîne fréquemment des symptômes de sevrage. Des étourdissements, des désordres sensitifs (y compris des paresthésies), des troubles du sommeil (y compris des insomnies et des rêves intenses), une agitation ou une anxiété, des nausées et/ou des vomissements, des tremblements, une confusion, une sudation, des céphalées, des diarrhées, des palpitations, une instabilité émotionnelle, une irritabilité et des troubles visuels ont été notifiés le plus souvent. Généralement, ces effets sont légers à modérés et sont spontanément résolutifs, mais ils peuvent être sévères ou perdurer chez certains patients. Il est dès lors conseillé de réduire progressivement la dose de citalopram, quand ce traitement semble ne plus être indispensable

(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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be - Division Vigilance - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Toxicité

Les données cliniques disponibles sur un surdosage de citalopram sont limitées. De nombreux cas impliquent un surdosage concomitant d'autres médicaments ou d'alcool. Des cas fatals de surdosage de citalopram ont été signalés sous citalopram pris isolément ; toutefois, la majorité des cas fatals concernaient des surdosages impliquant d'autres médicaments.

Symptômes

Les symptômes suivants ont été observés dans les cas signalés de surdosage de citalopram : convulsion, tachycardie, somnolence, allongement de l'espace QT, coma, vomissements, tremblement, hypotension, arrêt cardiaque, nausées, syndrome sérotoninergique, agitation, bradycardie, étourdissement, bloc de branche, allongement de QRS, hypertension, mydriase, torsade de pointes, stupeur, transpiration, cyanose, hyperventilation, arythmies auriculaires et ventriculaires.

Traitement

On ne connaît pas d'antidote spécifique du citalopram. Le traitement doit être symptomatique et de soutien. L'administration de charbon activé, d'un laxatif osmotique (tel que le sulfate de sodium) et d'un lavage gastrique doit être envisagée. En cas d'altération de la conscience, le patient doit être intubé. Il faut surveiller ses paramètres vitaux.

Une surveillance de l'ECG et des paramètres vitaux est recommandée en cas de surdosage chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque congestive ou une bradyarythmie, suivent en outre d'autres traitements médicamenteux prolongeant l'intervalle QT, ou souffrent d'une altération du métabolisme, p. ex. une insuffisance hépatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antidépresseur, Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
Code ATC : N06AB04

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Aucune tolérance à l'effet inhibiteur du citalopram sur la recapture de la 5-HT ne survient en cas de traitement à long terme. L'action antidépressive est probablement liée à l'inhibition spécifique de la recapture de la sérotonine au sein des neurones cérébraux. Le citalopram n'exerce pratiquement aucun effet sur la recapture neuronale de la noradrénaline, de la dopamine et de l'acide gamma-aminobutyrique. Il ne montre aucune affinité (ou très peu) pour les récepteurs cholinergiques ou histaminergiques, ni pour toute une gamme de récepteurs adrénergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques. Le citalopram est un dérivé bicyclique isobenzofurane, qui n'est chimiquement

apparenté ni aux antidépresseurs tri- et tétracycliques, ni aux autres antidépresseurs disponibles. Ses principaux métabolites sont également des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, mais à un moindre degré. Les métabolites ne semblent pas contribuer à l'effet antidépresseur global.

Dans une étude de l'ECG contrôlée par placebo et menée en double aveugle sur des sujets en bonne santé, la variation de l'espace QTc (corrigeé selon la formule de Fridericia) par rapport au départ était de 7,5 msec (IC 90 %, 5,9-9,1) sous 20 mg/jour administration et de 16,7 msec (IC 90 % 15,0-18,4) sous 60 mg jour (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 et 4.9).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques générales de la substance active

Absorption

Le citalopram est rapidement absorbé après son administration orale : la concentration plasmatique maximum est atteinte après 4 heures en moyenne (1 à 7). L'absorption est indépendante de la prise de nourriture. La biodisponibilité orale est de 80 % environ.

Distribution

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

Biotransformation

Le citalopram est métabolisé en déméthylcitalopram, didéméthylcitalopram, citalopram-N-oxyde et dérivé acide propionique désaminé. Ce dernier est pharmacologiquement inactif. Les déméthylcitalopram, didéméthylcitalopram et citalopram-N-oxyde sont des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, mais plus faibles que la substance mère.

La principale enzyme du métabolisme est le CYP2C19. Une contribution du CYP3A4 et du CYP2D6 est possible.

Élimination

La demi-vie plasmatique est de 1,5 jour environ. Après une administration générale ou orale, la clairance plasmatique atteint environ 0,3 à 0,4 l/min ou 0,4 l/minute, respectivement.

Le citalopram est principalement éliminé par le foie (85 %), mais également en partie par les reins (15 %). De la quantité de citalopram administrée, 12 à 23 % sont éliminés sous forme inchangée dans l'urine. Les clairances hépatique et rénale atteignent environ 0,3 l/min et 0,05 à 0,08 l/minute, respectivement.

Les concentrations à l'équilibre sont atteintes après 1 à 2 semaines. Une relation linéaire a été démontrée entre le taux plasmatique à l'équilibre et la dose administrée. La posologie de 40 mg par jour permet d'atteindre une concentration plasmatique moyenne de 300 nmol/l environ. Il n'existe aucune relation claire entre les taux plasmatiques de citalopram, d'une part, et la réponse thérapeutique ou les effets indésirables, d'autre part.

Caractéristiques liées aux patients

Patients âgés (≥ 65 ans)

Un allongement des demi-vies et une diminution des clairances par ralentissement du métabolisme ont été démontrés chez les patients âgés.

Altération de la fonction hépatique

Le citalopram est éliminé plus lentement chez les patients qui présentent une altération de la fonction hépatique. Pour une dose donnée, la demi-vie du citalopram et sa concentration à l'équilibre sont environ deux fois supérieures à celles observées chez les personnes dont la fonction hépatique est normale.

Altération de la fonction rénale

Chez les patients qui ne présentent qu'une altération légère à modérée de la fonction rénale, un allongement de la demi-vie et un léger accroissement de l'exposition au citalopram ont été observés. Le citalopram est éliminé plus lentement, sans retentissement important sur sa pharmacocinétique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données préclinique issues des études classiques de pharmacologie de sécurité, génotoxicité, et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'être humain.

Une phospholipidose a été observée dans plusieurs organes à la suite d'une administration multiple à des rats. L'effet s'est révélé réversible à l'arrêt du médicament. Une accumulation de phospholipides a été observée au cours d'études portant sur l'administration à long terme de nombreux médicaments amphiphiliques cationiques à des animaux. L'intérêt clinique de ces observations n'apparaît pas clairement.

Des études de la toxicité sur la reproduction menées sur des rats ont démontré des anomalies squelettiques au sein de la portée, mais pas d'élévation de la fréquence des malformations. Il se peut que ces effets soient liés à l'activité pharmacologique du produit ou qu'ils résultent d'une toxicité pour la mère. Des études péri- et postnatales ont révélé une réduction de la survie au sein de la portée pendant la période d'allaitement. Le risque éventuel pour l'être humain est inconnu.

Les données recueillies chez l'animal ont montré que le citalopram réduit l'indice de fécondité et l'indice de gestation, ainsi que le nombre d'implantations, et entraîne des anomalies du sperme pour des expositions largement supérieures aux doses utilisées chez l'être humain.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Mannitol

Cellulose microcristalline

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose

Macrogol 6000

Dioxyde de titane (E171)

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

Les comprimés pelliculés, emballés en plaquettes de PVC/PVDC/Al, sont disponibles en paquets de 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 et 100 comprimés par boîte, en plaquettes de 100 x 1 dose unitaire
En pilulier en HDPE, muni d'un opercule inviolable en LDPE, et contenant 250, 500 comprimés pelliculés.

En pilulier en HDPE, muni d'un opercule inviolable en PP, et contenant 100 comprimés pelliculés.

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 MARCHÉ

Teva Pharma Belgium S.A.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE239626 (pilulier en HDPE - opercule LDPE)
BE422021 (pilulier en HDPE – opercule PP)
BE239635 (plaquette)

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

Date de première autorisation : 22/07/2002
Date de dernier renouvellement : 24/03/2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 03/2024.
Date d'approbation du texte : 03/2024.