

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Citalopram Sandoz 20 mg comprimés pelliculés  
Citalopram Sandoz 30 mg comprimés pelliculés  
Citalopram Sandoz 40 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 21,85 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate).

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 32,78 mg lactose (sous forme de monohydrate).

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate).

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 43,7 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

*20 mg comprimés pelliculés*

Comprimé pelliculé blanc, oblong, biconvexe avec une encoche d'un côté et l'inscription C20 en relief.

Les comprimés pelliculés peuvent être divisés en doses égales.

*30 mg comprimés pelliculés*

Comprimé pelliculé blanc, oblong, biconvexe avec une encoche d'un côté et l'inscription C30 en relief.

Les comprimés pelliculés peuvent être divisés en doses égales.

*40 mg comprimés pelliculés*

Comprimé pelliculé blanc, oblong, biconvexe avec une encoche d'un côté et l'inscription C40 en relief.

Les comprimés pelliculés peuvent être divisés en doses égales.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des épisodes dépressifs majeurs.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

Le citalopram doit être administré oralement en une seule prise, le matin ou le soir. Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, mais toujours avec du liquide.

Après instauration du traitement, l'apparition de l'effet antidépresseur n'est pas attendue avant au moins deux semaines. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que le patient ait été exempt de symptômes pendant 4-6 mois. Il convient d'arrêter la prise de citalopram progressivement, il est conseillé de réduire progressivement la dose sur une période d'au moins une à deux semaines.

### Adultes

La dose initiale recommandée est de 20 mg de citalopram par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 40 mg par jour en fonction de la réponse individuelle du patient.

### Personnes âgées (>65 ans)

Chez les personnes âgées, la dose sera réduite de moitié par rapport à la dose recommandée, par ex. 10-20 mg par jour. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à atteindre la dose maximale de 20 mg/jour.

### Enfants et adolescents de moins de 18 ans

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

### Insuffisance rénale

Un ajustement de la posologie n'est pas nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. Aucune donnée n'est disponible concernant le traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min).

### Insuffisance hépatique

Une dose initiale de 10 mg par jour pendant les deux premières semaines de traitement est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Elle peut ensuite être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour en fonction de la réponse individuelle du patient. La prudence et une titration particulièrement soignée de la dose sont conseillées chez les patients dont la fonction hépatique est sévèrement réduite (voir rubrique 5.2).

### Métaboliseurs lents du CYP2C19

Chez les patients dont on sait qu'ils métabolisent lentement le CYP2C19, une dose initiale de 10 mg par jour est recommandée pendant les deux premières semaines de traitement. En fonction du résultat du traitement, la dose pourra ensuite être portée à 20 mg (voir rubrique 5.2).

### Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt du traitement par ISRS

Il faut éviter d'arrêter brutalement le traitement. Lorsque l'on arrête le traitement par citalopram, la dose doit être progressivement réduite sur une période d'une à deux semaines minimum afin de réduire le risque de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). Si des symptômes intolérables apparaissent après la réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement, on peut alors envisager de reprendre la dose préalablement prescrite. Le médecin continuera ensuite à réduire la dose, généralement selon un rythme plus progressif.

## 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.

Le citalopram est contre-indiqué chez les patients présentant un allongement connu de l'intervalle QT ou un syndrome du QT long congénital.

Le citalopram est contre-indiqué en association avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).

IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase)

Certains cas se sont présentés avec des caractéristiques ressemblant à un syndrome sérotoninergique.

Le citalopram ne doit pas être donné aux patients recevant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), y compris la sélégiline à doses journalières supérieures à 10 mg/jour. Après arrêt d'un traitement par IMAO irréversible, il convient de respecter un délai de quatorze jours avant d'instaurer un traitement par citalopram. Après arrêt d'un traitement par IMAO réversible (IRMA), il convient de respecter le délai indiqué dans les documents relatifs à la prescription des IRMA avant d'instaurer un traitement par citalopram. Après arrêt d'un traitement par citalopram, il convient de respecter un délai de sept jours avant d'instaurer un traitement par IMAO (voir rubrique 4.5).

Le citalopram est contre-indiqué en combinaison avec le linézolide, à moins qu'il n'y ait des structures permettant une observation et une surveillance étroites de la tension artérielle (voir rubrique 4.5).

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

##### Personnes âgées

La prudence est conseillée dans le traitement des patients âgés (voir rubrique 4.2).

##### Insuffisance rénale et hépatique

La prudence est conseillée dans le traitement des patients dont la fonction rénale et hépatique est réduite (voir rubrique 4.2).

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

Les antidépresseurs ne doivent pas être utilisés chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Lors d'essais cliniques, des comportements liés au suicide (tentative de suicide et pensées suicidaires) et de l'hostilité (principalement agressivité, comportement oppositionnel et colère) ont été observés plus fréquemment chez les enfants et adolescents traités par antidépresseur que chez ceux traités par placebo. Si néanmoins, sur la base d'une nécessité clinique, la décision de traiter devait être prise, il convient de surveiller étroitement le patient afin de déceler l'apparition éventuelle de symptômes suicidaires. Par ailleurs, il n'y a pas de données disponibles relatives à la sécurité à long terme chez l'enfant et l'adolescent en ce qui concerne la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

##### Anxiété paradoxale

Certains patients atteints de trouble panique peuvent présenter des symptômes anxieux intensifiés en début de traitement par antidépresseurs. Cette réaction paradoxale disparaît habituellement dans les deux premières semaines qui suivent le début du traitement. Une faible dose initiale est conseillée pour réduire la probabilité d'un effet anxiogène paradoxal (voir rubrique 4.2).

##### Hyponatrémie

Une hyponatrémie, probablement due à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), a été rapportée comme étant un effet indésirable rare avec l'utilisation de ISRS; elle disparaît habituellement à l'arrêt du traitement. Les patientes âgées semblent présenter un risque particulièrement élevé.

##### 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). Le risque persiste jusqu'à ce que survienne une rémission significative. Puisqu'il est possible qu'aucune amélioration ne se produise dans les premières semaines ou plus du traitement, les patients doivent être attentivement surveillés jusqu'à ce qu'une amélioration se

manifeste. L'expérience clinique générale indique que le risque de suicide peut augmenter au cours des premières étapes du rétablissement.

Il est connu que les patients qui présentent des antécédents d'événements liés au suicide et ceux qui expriment un degré élevé d'idées suicidaires avant le début de la thérapie sont davantage à risque d'avoir des pensées suicidaires ou de faire des tentatives de suicide. Ils doivent donc bénéficier d'une surveillance attentive pendant le traitement. Une méta-analyse des études cliniques contrôlées par placebo, évaluant les antidépresseurs chez des patients adultes atteints de troubles psychiatriques, a mis en évidence un risque accru de comportement suicidaire avec les antidépresseurs par rapport au placebo chez les patients âgés de moins de 25 ans.

Une surveillance étroite des patients, en particulier de ceux qui présentent un risque accru, devrait être associée à la thérapie médicamenteuse, notamment en début de traitement et après une modification de la dose. Les patients (et les personnes qui s'en occupent) doivent être sensibilisés à la nécessité d'exercer une surveillance, afin de déceler toute aggravation clinique, tout comportement ou pensée suicidaire et toute modification inhabituelle dans le comportement du malade, et de consulter un médecin immédiatement si ces symptômes se manifestent.

#### Acathisie/agitation psychomotrice

L'utilisation des ISRS/ISRN a été associée à l'apparition d'acathisie, caractérisée par une agitation désagréable ou difficile à supporter pour le patient et par un besoin impérieux de mouvement accompagné d'une incapacité à rester immobile, assis ou debout. Ce phénomène est plus susceptible de se produire au cours des toutes premières semaines de traitement. Chez les patients qui développent ces symptômes, une augmentation de la dose serait défavorable.

#### 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.

#### Manie

Chez les patients atteints de maladie maniaco-dépressive, un virage en phase maniaque peut se produire. Si le patient entre en phase maniaque, le citalopram doit être arrêté.

#### Crises convulsives

Des crises convulsives sont un risque potentiel avec les médicaments antidépresseurs. Le citalopram doit être arrêté chez tout patient qui développe des crises convulsives. Il faut éviter d'administrer du citalopram aux patients atteints d'épilepsie instable, et les patients dont l'épilepsie est contrôlée doivent être soigneusement surveillés. Le citalopram doit être arrêté si la fréquence des crises augmente.

#### Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt du traitement par ISRS

Des symptômes de sevrage apparaissent fréquemment lorsque le traitement est interrompu, notamment en cas d'arrêt brutal (voir rubrique 4.8). Dans une étude clinique de prévention des récurrences menée avec le citalopram, des événements indésirables ont été observés après l'arrêt du traitement actif chez 40% des patients, contre 20% des patients qui ont continué le traitement par citalopram.

Plusieurs facteurs peuvent influencer le risque de symptômes de sevrage, particulièrement la durée et la dose du traitement, ainsi que la vitesse de réduction de la dose. Des vertiges, des troubles sensoriels (notamment une paresthésie), des troubles du sommeil (y compris insomnie et rêves intenses), de l'agitation ou de l'anxiété, des nausées et/ou des vomissements, des tremblements, confusion, sudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels sont les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées. Ces symptômes sont généralement faibles à modérés, mais ils peuvent se révéler d'intensité sévère chez certains patients.

Ils surviennent habituellement au cours des tout premiers jours qui suivent l'arrêt du traitement. Ils ont été toutefois très rarement signalés chez des patients ayant oublié par inadvertance de prendre une dose.

En règle générale, ces symptômes se résolvent spontanément dans les 2 semaines, bien que, chez certains patients, ils se soient manifestés plus longuement (2-3 mois ou plus). Lorsque l'on interrompt un traitement, il est dès lors conseillé de réduire progressivement la dose de citalopram sur une durée de plusieurs semaines ou de plusieurs mois, en fonction des besoins du patient (voir rubrique 4.2 « Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt du médicament »).

### Diabète

Un traitement par ISRS peut altérer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques. Il pourrait s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie d'insuline et/ou d'hypoglycémifiants oraux.

### ECT (traitement par électrochocs)

L'expérience clinique en matière d'administration simultanée de citalopram et d'électroconvulsivothérapie est limitée, la prudence est dès lors de rigueur.

### Hémorragie

Des cas d'allongement du temps de saignement et/ou d'anomalies de l'hémostase telles que l'apparition d'ecchymoses, d'hémorragies gynécologiques, d'hémorragies gastro-intestinales et d'autres saignements cutanés ou muqueux ont été signalés lors de la prise d'ISRS (voir rubrique 4.8). La prudence est de rigueur lors de la prise d'ISRS, surtout en association avec des substances actives exerçant un effet connu sur la fonction plaquettaire ou avec d'autres substances qui peuvent augmenter le risque hémorragique, ainsi que chez les patients qui ont un antécédent de trouble de l'hémostase (voir rubrique 4.5).

Les ISRS et IRSNA peuvent augmenter le risque d'hémorragie du post-partum (voir rubriques 4.6, 4.8).

### Syndrome sérotoninergique

De rares cas de syndrome sérotoninergique ont été signalés lors de l'utilisation d'ISRS. Une association de symptômes tels qu'agitation, tremblements, myoclonies et hyperthermie peuvent être suggestifs de l'apparition de cette affection. Le traitement par citalopram sera interrompu immédiatement et un traitement symptomatique instauré.

### Médicaments sérotoninergiques

Le citalopram ne doit pas être utilisé simultanément avec des médicaments qui ont des effets sérotoninergiques tels que les triptans (y compris le sumatriptan et l'oxytriptan), les opioïdes (y compris le tramadol et la buprénorphine) et le tryptophane en raison du risque de syndrome sérotoninergique.

### Psychose

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

### Millepertuis

La survenue d'effets indésirables pourrait être plus fréquente en cas d'utilisation simultanée de citalopram et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*). C'est pourquoi l'utilisation simultanée de citalopram et de millepertuis est déconseillée (voir rubrique 4.5).

### Un allongement de l'intervalle QT

Citalopram s'est avéré provoquer un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire, notamment de torsade de pointes, ont été rapportés pendant la période qui a suivi la commercialisation du produit, surtout chez des patients de

sexe féminin présentant une hypokaliémie ou un allongement de l'intervalle QT préexistant ou d'autres maladies cardiaques (voir rubriques 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 et 5.1).

La prudence est de mise chez les patients présentant une bradycardie significative et chez les patients ayant récemment présenté un infarctus du myocarde aigu ou une insuffisance cardiaque non compensée.

Des troubles électrolytiques, tels que l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie, augmentent le risque d'arythmies malignes et doivent être corrigés avant de débiter le traitement par citalopram.

Pour les patients atteints de maladie cardiaque stable, il y a lieu d'envisager une évaluation ECG avant de débiter le traitement.

S'il apparaît des signes d'arythmie cardiaque pendant le traitement par citalopram, le traitement doit être arrêté et un ECG doit être réalisé.

#### Glaucome à angle fermé

Les ISRS, y compris le citalopram, peuvent avoir un effet sur la taille de la pupille, ce qui se traduit par une mydriase. Cet effet mydriatique est susceptible de rétrécir l'angle oculaire, se traduisant par une augmentation de la pression intraoculaire et un glaucome à angle fermé, en particulier chez les patients prédisposés. Le citalopram doit dès lors être utilisé avec prudence chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou des antécédents de glaucome.

#### Citalopram Sandoz contient du lactose et du sodium

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

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

Au niveau pharmacologique, des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés avec le citalopram et le moclobémide et la buspirone.

#### Associations contre-indiquées

##### *IMAO*

L'utilisation simultanée de citalopram et d'IMAO peut se traduire par des effets indésirables sévères, notamment un syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.3).

Des cas de réactions sévères et parfois fatales ont été rapportés chez des patients recevant un ISRS combiné à un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), notamment la sélégiline, un IMAO irréversible, et des IMAO réversibles, le linézolide et le moclobémide, et chez des patients ayant récemment arrêté un ISRS et commencé à prendre un IMAO.

Certains cas se sont présentés avec des caractéristiques ressemblant à un syndrome sérotoninergique. Les symptômes d'une interaction d'une substance active avec un IMAO comportent agitation, tremblement, myoclonie et hyperthermie.

#### Allongement de l'intervalle QT

On n'a pas réalisé d'études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre le citalopram et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT. On ne peut exclure un effet additif du citalopram et de ces médicaments. Dès lors, l'administration concomitante de citalopram et de médicaments qui allongent l'intervalle QT, tels que les antiarythmiques de classes IA et III, les antipsychotiques (p. ex.

les dérivés de la phénothiazine, le pimozide, l'halopéridol), les antidépresseurs tricycliques, certains antibactériens (p. ex. la sparfloxacine, la moxifloxacine, l'érythromycine IV, la pentamidine, un traitement antipaludique, en particulier l'halofantrine), certains antihistaminiques (l'astémizole, la mizolastine), est contre-indiquée.

#### *Pimozide*

L'administration concomitante d'une dose unique de 2 mg de pimozide à des sujets traités par du citalopram racémique à la dose de 40 mg/jour pendant 11 jours a induit une augmentation de l'AUC et de la  $C_{max}$  du pimozide, mais pas systématiquement pendant toute l'étude. L'administration concomitante de pimozide et de citalopram s'est traduite par une augmentation moyenne de l'intervalle QTc d'environ 10 msec. En raison de l'interaction observée avec une faible dose de pimozide, l'administration concomitante de citalopram et de pimozide est contre-indiquée.

#### *Combinaison nécessitant des précautions d'emploi*

##### *Sélégiline (IMAO B sélectif)*

Une étude d'interaction pharmacocinétique / pharmacodynamique avec administration concomitante de citalopram (20 mg par jour) et de sélégiline (10 mg par jour) (un IMAO B sélectif) n'a pas mis en évidence d'interactions cliniquement pertinentes. L'utilisation concomitante de citalopram et de sélégiline (à des doses supérieures à 10 mg par jour) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

##### *Médicaments sérotoninergiques*

###### *Lithium et tryptophane*

On n'a pas trouvé d'interactions pharmacodynamiques dans les études cliniques dans lesquelles le citalopram a été administré en même temps que du lithium. Il y a cependant eu des rapports faisant état d'effets augmentés lorsque des ISRS ont été administrés avec du lithium ou du tryptophane; dès lors, l'utilisation concomitante de citalopram avec ces médicaments devrait se faire avec précaution. Un monitoring de routine des taux de lithium doit se poursuivre, comme d'habitude.

La co-administration avec des médicaments sérotoninergiques tels que les opioïdes (y compris le tramadol et la buprénorphine) et les triptans (y compris le sumatriptan et l'oxytriptan) peuvent induire une augmentation des effets associés à la 5-HT.

Aussi longtemps qu'on ne dispose pas de plus d'informations, l'utilisation simultanée de citalopram et d'agonistes des récepteurs 5-HT tels que le sumatriptan et d'autres triptans n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

##### *Hémorragie*

La prudence est de rigueur chez les patients traités simultanément par un anticoagulant, un médicament affectant la fonction plaquettaire, tels que des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique, le dipyridamol et la ticlopidine ou tout autre médicament (par ex. neuroleptiques atypiques) susceptible d'augmenter le risque hémorragique (voir rubrique 4.4).

##### *Médicaments induisant une hypokaliémie/hypomagnésémie*

La prudence est de rigueur en cas d'utilisation concomitante de médicaments induisant une hypokaliémie/hypomagnésémie car ces situations augmentent le risque d'arythmie maligne (voir rubrique 4.4).

##### *Médicaments abaissant le seuil convulsif*

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

### *Millepertuis*

Il peut se produire des interactions dynamiques entre les ISRS et le remède phytothérapeutique qu'est le millertuis (*Hypericum perforatum*), se traduisant par une augmentation des effets indésirables (voir rubrique 4.4). Les interactions pharmacocinétiques n'ont pas été étudiées.

### *ECT (traitement par électrochocs)*

Il n'y a pas d'études cliniques établissant les risques ou les bénéfices de l'utilisation combinée du traitement par électrochocs (ECT) et du citalopram (voir rubrique 4.4).

### *Alcool*

Aucune interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique n'a été mise en évidence entre le citalopram et l'alcool. L'association de citalopram et d'alcool est néanmoins déconseillée.

## **Interactions pharmacocinétiques**

La biotransformation du citalopram en déméthylcitalopram est médiée par la CYP2C19 (environ 38%), la CYP3A4 (environ 31%) et la CYP2D6 (environ 31%), des isozymes du système du cytochrome P450. Le fait que le citalopram est métabolisé par plusieurs CYP signifie que l'inhibition de sa biotransformation est moins probable puisque l'inhibition d'une enzyme peut être compensée par une autre. Dès lors, la co-administration de citalopram avec d'autres médicaments en pratique clinique a très peu de chance de produire des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques.

### *Aliments*

On n'a pas rapporté que l'absorption et les autres propriétés pharmacocinétiques du citalopram étaient affectées par les aliments.

### *Influence d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du citalopram*

La co-administration avec du kétoconazole (un puissant inhibiteur de la CYP3A4) n'a pas modifié la pharmacocinétique du citalopram.

Une étude d'interaction pharmacocinétique du lithium et du citalopram n'a pas révélé d'interactions pharmacocinétiques (voir également ci-dessus).

### *Cimétidine*

La cimétidine, un inhibiteur puissant de l'enzymes CYP2D6, 3A4 et 1A2, a induit une augmentation modérée des taux moyens de citalopram à l'état d'équilibre. La prudence est conseillée lorsqu'on administre du citalopram en combinaison avec la cimétidine. Une adaptation de la posologie peut se justifier.

### *Oméprazole et des autres inhibiteurs de la CYP2C19*

L'administration concomitante d'escitalopram (l'énantiomère actif du citalopram) et de 30 mg d'oméprazole une fois par jour (un inhibiteur de la CYP2C19) s'est traduite par une augmentation modérée (environ 50%) des taux plasmatiques d'escitalopram. La prudence s'impose donc lors d'utilisation concomitante avec les inhibiteurs de la CYP2C19 (par ex. l'oméprazole, l'ésoméprazole, le fluconazole, la fluvoxamine, le lansoprazole, la ticlopidine) ou la cimétidine.

### *Métoprolol*

La prudence est recommandée lorsque le citalopram est administré en même temps que des médicaments qui sont principalement métabolisés par cette enzyme et qui ont un indice thérapeutique étroit, par ex., le flécaïnide, la propafénone et le métoprolol (lorsqu'il est utilisé dans l'insuffisance cardiaque), ou certains médicaments agissant sur le SNC qui sont principalement métabolisés par la CYP2D6, par ex., les antidépresseurs tels que la désipramine, la clomipramine et la nortryptiline, ou des antipsychotiques tels que la rispéridone, la thioridazine et l'halopéridol. Une adaptation de la posologie peut se justifier. La co-administration avec du métoprolol s'est traduite par un doublement



des taux plasmatiques du métoprolol, mais n'a pas significativement augmenté l'effet du métoprolol sur la pression artérielle et le rythme cardiaque.

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

Une étude d'interaction pharmacocinétique/pharmacodynamique avec administration concomitante de citalopram et de métoprolol (un substrat de la CYP2D6) a montré un doublement des concentrations de métoprolol, mais aucune augmentation statistiquement significative de l'effet du métoprolol sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque chez des volontaires sains.

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

#### *Lévomépromazine, digoxine, carbamazépine*

On n'a donc pas observé de modifications ou de très petites modifications sans importance clinique lorsque le citalopram a été administré avec des substrats de la CYP1A2 (clozapine et théophylline), de la CYP2C9 (warfarine), de la CYP2C19 (imipramine et méphénytoïne), de la CYP2D6 (spartéine, imipramine, amitriptyline, rispéridone) et de la CYP3A4 (warfarine, carbamazépine (et son métabolite, le carbamazépine époxyde) et triazolam).

On n'a pas observé d'interaction pharmacocinétique entre le citalopram et la lévomépromazine ou la digoxine (ce qui indique que le citalopram n'induit pas et n'inhibe pas la glycoprotéine P).

Une étude pharmacocinétique n'a révélé aucun effet sur les taux de citalopram ou d'imipramine, bien que le taux de désipramine, principal métabolite de l'imipramine, ait été augmenté. Lorsque la désipramine a été combinée au citalopram, on a observé une augmentation du taux plasmatique de la désipramine. Une diminution de la posologie de desipramine pourrait être indiquée.

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

### Grossesse

Les données publiées relatives à des femmes enceintes (plus de 2500 grossesses exposées) n'ont mis en évidence aucune toxicité malformative pour le fœtus ou le nouveau-né. Toutefois, le citalopram ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que cela ne soit clairement nécessaire, et uniquement après une prise en considération soigneuse du rapport risque/bénéfice.

Les nouveau-nés doivent être surveillés si l'utilisation maternelle de citalopram continue dans les derniers stades de la grossesse, en particulier au troisième trimestre. Un arrêt brutal doit être évité pendant la grossesse.

Les symptômes suivants peuvent apparaître chez le nouveau-né dont la mère a pris des ISRS/SNRI au cours des derniers mois de la grossesse: détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, instabilité thermique, difficultés à se nourrir, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, agitation, irritabilité, léthargie, pleurs constants, somnolence et difficultés d'endormissement. Ces symptômes peuvent être dus à des effets sérotoninergiques ou à des symptômes de sevrage. Dans la majorité des cas, les complications se manifestent immédiatement ou peu après l'accouchement (< 24 heures).

Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, peut augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né (HPPN). Le risque observé était d'environ 5 cas par 1 000 grossesses. Dans la population générale, il se produit de 1 à 2 cas d'HPPN par 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/IRSNA dans le mois précédant la naissance (voir rubriques 4.4, 4.8).

#### Allaitement

Le citalopram est excrété dans le lait maternel. On estime que le nourrisson allaité recevra environ 5% de la posologie journalière maternelle ajustée pour le poids (en mg/kg). On n'a pas observé d'événements, ou seulement des événements mineurs, chez les nourrissons. Cependant, les informations existantes sont insuffisantes pour évaluer le risque pour l'enfant. La prudence est recommandée.

#### Fertilité

Des données animales ont montré que citalopram peut affecter la qualité du sperme (voir rubrique 5.3). Des rapports de cas humains avec certains SSRI ont indiqué qu'un effet sur la qualité du sperme est réversible.

On n'a pas jusqu'à présent observé d'impact sur la fertilité humaine.

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

Le citalopram a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les médicaments psycho-actifs peuvent diminuer la capacité de jugement et de réaction en situation d'urgence. Il convient d'informer les patients de ces effets et de les avertir du fait que leur aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être affectée.

### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables observés avec le citalopram sont habituellement légers et transitoires. Ils sont très fréquents pendant la première semaine ou les deux premières semaines de traitement et s'atténuent en général par la suite. Les réactions indésirables sont présentées au niveau des termes préférés MedDRA.

Une relation dose-réponse a été trouvée pour les réactions suivantes: sudation accrue, sécheresse buccale, insomnie, somnolence, diarrhée, nausées et fatigue.

Le tableau montre le pourcentage de réactions médicamenteuses indésirables associées aux ISRS et/ou au citalopram et observées soit chez  $\geq 1\%$  des patients dans les essais en double aveugle contre placebo, soit au cours de la période post-commercialisation. 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 ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $\leq 1/1\ 000$ ) ; indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

	<b>Très fréquent (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Fréquent (<math>\geq 1/100</math>, &lt; 1/10)</b>	<b>Peu fréquent (<math>\geq 1/1\ 000</math>, &lt; 1/100)</b>	<b>Rare (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>\leq 1/1\ 000</math>)</b>	<b>Indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)</b>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>					Thrombocytopénie
<b>Affections du système immunitaire</b>					Hypersensibilité, réaction anaphylactique
<b>Affections endocriniennes</b>					Sécrétion inappropriée d'ADH, hyperprolactinémie

<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Diminution de l'appétit, perte de poids	Augmentation de l'appétit, gain de poids	Hyponatrémie	Hypokaliémie
<b>Affections psychiatriques</b>		Agitation, nervosité, troubles du sommeil, rêves anormaux, amnésie, anxiété, baisse de la libido, anorexie, apathie, état confusionnel, orgasme anormal (femme)	Agressivité, dépersonnalisation, euphorie, augmentation de la libido, hallucinations, manie		Bruxisme, impossibilité de rester immobile, crise de panique, pensées/comportements suicidaires*
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées, somnolence, insomnie	Tremblements, vertiges, migraine, Paresthésie, trouble de l'attention	Syncope	Convulsions grand mal, dyskinésie, trouble du goût	Convulsions, syndrome sérotoninergique, trouble extrapyramidal, acathisie, trouble des mouvements
<b>Affections oculaires</b>	Troubles de l'accommodation		Mydriase		Trouble visuel
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		Acouphènes			
<b>Affections cardiaques</b>	Palpitations		Bradycardie, tachycardie		QT allongé à l'électrocardiogramme, arythmies ventriculaires, y compris torsade de pointes
<b>Affections vasculaires</b>		Hypotension, hypertension		Hémorragie	Hypotension orthostatique
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Rhinite, sinusite, bâillement	Toux		Épistaxis
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausée, bouche sèche	Dyspepsie, vomissements, douleurs abdominales, flatulences, salivation accrue, constipation, diarrhée			Hémorragie gastro-intestinale (y compris hémorragie rectale)
<b>Affections hépatobiliaires</b>				Hépatite	Tests fonctionnels hépatiques anormaux
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Transpiration accrue	Prurit	Urticairé, alopecie, éruption cutanée, purpura, réaction de photosensibilité		Ecchymose, angioœdème
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>		Myalgie, arthralgie			
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		Rétention urinaire, troubles de la miction, polyurie			

<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>		Incapacité à éjaculer, troubles de l'éjaculation, anorgasmie chez la femme, dysménorrhée, impuissance	Ménorragie (femme)		Hémorragie du post-partum*, métrorragie (femme) priapisme (homme), galactorrhée (homme)
<b>Troubles généraux</b>		Asthénie, fatigue, anomalies du goût	Oedème, malaise	Pyrexie	

\* Des cas de pensées suicidaires ou de comportement suicidaire ont été signalés pendant un traitement par citalopram ou peu de temps après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

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

#### Fractures osseuses

Des études épidémiologiques, principalement menées chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent une augmentation du risque de fractures osseuses chez les patients qui prennent des ISRS et des antidépresseurs tricycliques. On ne connaît pas le mécanisme qui induit ce risque.

#### Allongement de l'intervalle QT

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire, notamment de torsade de pointes, ont été rapportés pendant la période qui a suivi la commercialisation du produit, surtout chez des patients de sexe féminin présentant une hypokaliémie ou un allongement préexistant ou des autres problèmes cardiaques (voir rubrique 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 et 5.1).

#### Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt du traitement par ISRS

L'arrêt du citalopram (particulièrement en cas d'arrêt brutal) provoque fréquemment des symptômes de sevrage. Des vertiges, des troubles sensoriels (notamment une paresthésie), des troubles du sommeil (y compris insomnie et rêves intenses), de l'agitation ou de l'anxiété, des nausées et/ou des vomissements, des tremblements, confusion, sudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels sont les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées. Ces symptômes sont généralement faibles à modérés et ils se résorbent spontanément. Toutefois, chez certains patients, ces symptômes peuvent être graves et/ou prolongés. Dès lors, si un traitement par citalopram n'est plus nécessaire, il est conseillé de l'arrêter en réduisant progressivement la dose (voir rubrique 4.2 et rubrique 4.4).

#### Déclaration d'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](http://www.afmps.be), Division Vigilance : Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

### **4.9 Surdosage**

#### Toxicité

Les données cliniques détaillées concernant un surdosage en citalopram sont limitées, et de nombreux cas impliquent des surdoses concomitantes d'autres médicaments ou d'alcool. Des cas fatals de surdosage en citalopram ont été rapportés avec le citalopram seul; néanmoins, la majorité des cas fatals impliquaient un surdosage avec des médicaments concomitants.

#### Symptômes

Les symptômes suivants ont été observés lors de surdosage rapporté de citalopram: convulsions, tachycardie, somnolence, allongement de l'intervalle QT, coma, vomissements, tremblement, hypotension, arrêt cardiaque, nausées, syndrome sérotoninergique, agitation, bradycardie,

étourdissements, bloc de branche, allongement du QRS, hypertension, mydriase, torsade de pointes, stupeur, sudation, cyanose, hyperventilation et arythmie auriculaire et ventriculaire.

#### Prise en charge

Il n'y a pas d'antidote spécifique connu pour le citalopram. Le traitement doit être symptomatique et supportif. On doit envisager d'administrer du charbon de bois activé ou un laxatif osmotique (tel que le sulfate de sodium) et de réaliser une évacuation gastrique. Si la conscience est altérée, le patient doit être intubé. L'ECG et les signes vitaux doivent être monitorés.

Un monitoring ECG est conseillé en cas de surdosage chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive ou de bradyarythmies, chez les patients utilisant des médicaments concomitants qui allongent l'intervalle QT ou chez les patients présentant un métabolisme altéré, par ex. une insuffisance hépatique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: antidépresseur, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

#### **Code ATC: N06A B04**

Le citalopram est un antidépresseur qui exerce une inhibition puissante et sélective sur la capture de la 5-hydroxytryptamine (5-HT, sérotonine).

#### Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le traitement à long terme ne donne pas lieu à une tolérance au niveau de l'effet inhibiteur du citalopram sur la capture de la 5-HT.

L'effet antidépresseur est probablement lié à l'inhibition spécifique de la capture de la sérotonine par les neurones cérébraux.

Le citalopram n'a pratiquement aucun effet sur la capture neuronale de noradrénaline, de dopamine et d'acide gamma-aminobutyrique. Le citalopram ne montre aucune affinité, ou une affinité très faible, pour les récepteurs cholinergiques, histaminergiques et divers récepteurs adrénergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques.

Le citalopram est un dérivé isobenzofurane bicyclique qui n'est pas apparenté chimiquement aux antidépresseurs tricycliques et tétracycliques, ni à d'autres antidépresseurs disponibles. Les métabolites principaux du citalopram sont également, bien que dans une moindre mesure, des inhibiteurs sélectifs de la capture de la sérotonine. Les métabolites ne semblent pas contribuer à l'effet antidépresseur total.

Dans une étude ECG en double aveugle contre placebo menée chez des sujets sains, la modification du QTc (correction de Fridericia) par rapport à la valeur initiale a été de 7,5 ms (IC à 95%: 5,9-9,1) avec la dose de 20 mg/jour et de 16,7 ms (IC à 95%: 15,0-18,4) avec la dose de 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*

Après administration orale, le citalopram est rapidement absorbé: la concentration plasmatique maximale est atteinte après 4 heures en moyenne (1-7). L'absorption est indépendante de la prise d'aliments. La biodisponibilité orale est d'environ 80%.

### *Distribution*

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

### *Biotransformation*

Le citalopram est métabolisé en déméthylcitalopram, didéméthylcitalopram, citalopram N-oxyde et en dérivé désaminé de l'acide propionique. Le dérivé désaminé de l'acide propionique est inactif d'un point de vue pharmacologique. Le déméthylcitalopram, le didéméthylcitalopram et le citalopram N-oxyde sont des inhibiteurs sélectifs de la capture de la sérotonine d'une puissance inférieure à celle de la molécule mère.

Le citalopram est principalement métabolisé par l'enzyme CYP2C19. Les enzymes CYP3A4 et CYP2D6 peuvent éventuellement contribuer à cette métabolisation.

### *Elimination*

La demi-vie plasmatique est d'environ 1½ jour. La clairance plasmatique est d'environ 0,3-0,4 l/min après administration systémique et d'environ 0,4 l/min après administration orale.

Le citalopram est éliminé principalement par le foie (85%) mais également en partie par les reins (15%); 12-23% de la quantité de citalopram administrée sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. La clairance hépatique est d'environ 0,3 l/min et la clairance rénale est d'environ 0,05-0,08 l/min.

Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en 1-2 semaines. Une relation linéaire a été mise en évidence entre la concentration plasmatique d'équilibre et la dose administrée. A la dose de 40 mg par jour, la concentration plasmatique atteinte est d'environ 300 nmol/l en moyenne. Il n'existe pas de relation claire entre concentration plasmatique de citalopram et réponse thérapeutique ou effets indésirables.

### *Caractéristiques associées aux patients*

Chez les patients âgés, une demi-vie plus longue et une clairance plus faible ont été observées en raison d'une métabolisation réduite.

L'élimination du citalopram se déroule plus lentement chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique. La demi-vie plasmatique du citalopram est environ deux fois plus longue et la concentration plasmatique à l'état d'équilibre est environ deux fois plus élevée que chez les patients qui ont une fonction hépatique normale.

L'élimination du citalopram se déroule plus lentement chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère ou modérée. Une demi-vie plus longue et une légère augmentation de l'exposition au citalopram ont été observées sans impact majeur sur la pharmacocinétique du citalopram. Aucune donnée n'est disponible concernant le traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min).

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données obtenues sur des animaux de laboratoire ne révèlent pas de risque particulier pour l'homme. Ces données sont issues d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de cancérogenèse. Les études de toxicologie en administration répétée chez le rat ont révélé une phospholipidose au niveau de plusieurs organes. Il s'agit d'un effet réversible connu de plusieurs amines lipophiles et elle n'était pas associée à des effets morphologiques ou fonctionnels. La signification clinique n'est pas claire. Des études d'embryotoxicité chez le rat ont mis en évidence des anomalies squelettiques à doses maternelles toxiques élevées. Ces effets pourraient être liés à l'activité pharmacologique ou être un effet indirect de la toxicité maternelle. Des études périnatales et postnatales ont mis en évidence une diminution du taux de survie des petits pendant la période d'allaitement. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Des données animales ont montré que le citalopram induit une réduction de l'indice de fertilité et de l'indice de grossesse, une réduction du nombre d'implantations et un sperme anormal pour une exposition largement supérieure à l'exposition humaine.

## **6. DONNES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Noyau:*

Cellulose microcristalline  
Glycérol 85%  
Stéarate de magnésium  
Amidon de maïs  
Lactose monohydraté  
Copovidone  
Glycolate d'amidon sodique (type A)

*Enrobage:*

Macrogol 6000  
Hypromellose  
Talc  
Dioxyde de titane (E171)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

Les comprimés pelliculés sont emballés dans des plaquettes en PVDC/PVC/aluminium ou sont emballés dans un flacon en PEHD et insérées dans une boîte.

*20 mg comprimés pelliculés*

Présentations:

Plaquette : 12, 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 98, 100, 250 comprimés pelliculés  
Flacon : 250 comprimés pelliculés

*30 mg comprimés pelliculés*

Présentations:

Plaquette : 12, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 250 comprimés pelliculés

*40 mg comprimés pelliculés*

Présentations:

Plaquette : 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 comprimés pelliculés  
Flacon : 250 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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

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

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

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

Citalopram Sandoz 20 mg comprimés pelliculés:

- plaquettes en PVDC/PVC/aluminium: BE255936
- flacon en PEHD: BE363054

Citalopram Sandoz 30 mg comprimés pelliculés: BE255911

Citalopram Sandoz 40 mg comprimés pelliculés:

- plaquettes en PVDC/PVC/aluminium: BE255945
- flacon en PEHD: BE363063

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

Date de première autorisation:

plaquettes en PVDC/PVC/aluminium : 20 octobre 2003

flacon en HDPE: 01 mars 2010

Date du dernier renouvellement: 27 juin 2008

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 07/2024