

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Citalopram Viatrix 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient du bromhydrate de citalopram en une quantité équivalente à 20 mg de citalopram.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 53,28 mg de lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc, ovale, convexe normal, portant l'inscription en creux « CM 20 et une barre de cassure d'un côté », et la lettre « G » de l'autre. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des épisodes de dépression majeure.

Traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Épisodes dépressifs majeurs

Adultes :

Le citalopram doit être administré sous forme d'une dose orale unique de 20 mg par jour.

En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 40 mg par jour. De manière générale, le patient commence à présenter une amélioration après 2 à 4 semaines.

Comme pour tous les antidépresseurs, la dose doit être réévaluée et ajustée, si nécessaire, 3 à 4 semaines après l'instauration du traitement et ultérieurement selon l'avis clinique. Bien que l'utilisation de doses plus élevées puisse s'accompagner d'un risque accru d'effets indésirables, certains patients peuvent tirer profit d'une augmentation de leur dose, jusqu'à un maximum de 40 mg par jour, s'ils ne présentent pas de réponse suffisante après quelques semaines de traitement à la dose recommandée (voir rubrique 5.1). Les ajustements posologiques doivent être effectués avec prudence et sur une base individuelle, de manière à maintenir chaque patient sous la dose efficace la plus faible.

Une fois le traitement instauré, il ne faut pas escompter un 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, pour le protéger de façon adéquate contre le risque de rechute.

Trouble panique

Adultes :

La dose recommandée est de 10 mg, en prise orale unique, pendant la première semaine, puis la dose sera portée à 20 mg par jour. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 40 mg par jour.

Le traitement doit être instauré à 10 mg/jour et la dose doit être augmentée progressivement, par paliers de 10 mg, en fonction de la réponse du patient à la dose recommandée. Une faible dose initiale est conseillée afin de réduire au minimum l'aggravation potentielle des symptômes paniques, qui survient habituellement au début du traitement du trouble panique. Bien que l'utilisation de doses plus élevées puisse s'accompagner d'un risque accru d'effets indésirables, certains patients peuvent tirer profit d'une augmentation graduelle de leur dose, jusqu'à un maximum de 40 mg par jour, s'ils ne présentent pas de réponse suffisante après quelques semaines de traitement à la dose recommandée (voir rubrique 5.1). Les ajustements posologiques doivent être effectués avec prudence et sur une base individuelle, de manière à maintenir chaque patient sous la dose efficace la plus faible.

L'efficacité maximale du citalopram dans le traitement du trouble panique est atteinte après 3 mois environ. Selon la réponse individuelle du patient, il peut s'avérer nécessaire de poursuivre le traitement pendant plusieurs mois, voire plus longtemps. On ne dispose pas de données d'efficacité suffisantes issues d'études cliniques d'une durée excédant 6 mois.

Patients âgés (plus de 65 ans)

Chez les patients âgés, la dose correspond à la moitié de la dose recommandée, à savoir 10-20 mg par jour. La dose initiale recommandée est de 10 mg par jour. La dose maximale recommandée est de 20 mg par jour.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du citalopram n'ont pas été établies dans le traitement d'enfants et d'adolescents âgés de moins de 18 ans. Dès lors, le citalopram ne devrait pas être utilisé dans cette population (voir rubrique 4.4).

Altération de la fonction hépatique :

La dose initiale recommandée est de 10 mg par jour pendant les deux premières semaines de traitement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour. La prudence est de rigueur et une augmentation posologique très prudente est recommandée chez les patients présentant une diminution sévère de la fonction hépatique. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique (voir rubrique 5.2).

Altération de la fonction rénale :

Aucune adaptation de la posologie n'est requise chez les patients qui souffrent d'une dysfonction rénale légère à modérée. On ne dispose d'aucun renseignement relatif à l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/minute). Une prudence particulière s'impose par conséquent chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Métaboliseurs CYP2C19 lents :

La dose initiale recommandée est de 10 mg par jour pendant les deux premières semaines de traitement chez les patients connus comme métaboliseurs lents du CYP2C19. En fonction

de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour (voir rubrique 5.2).

Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du citalopram :

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 symptômes 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 reprendre la dose précédemment prescrite. Le médecin pourra ensuite reprendre la réduction posologique, mais de façon plus progressive.

Mode d'administration

Voie orale.

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- *Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)* (voir rubriques 4.4 et 4.5) : Des cas de réactions graves et parfois fatales ont été rapportés chez les patients recevant un ISRS en association avec un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), notamment l'IMAO sélectif sélégiline et l'IMAO réversible (IMAR) moclobémide, ainsi que chez les patients ayant récemment cessé leur ISRS pour débiter un IMAO. Certains cas présentaient des caractéristiques ressemblant au syndrome sérotoninergique.

Le citalopram ne doit pas s'administrer aux patients qui reçoivent un IMAO (notamment de la sélégiline) à des doses quotidiennes dépassant 10 mg/jour. Le citalopram ne doit pas être administré dans les quatorze jours qui suivent l'arrêt d'un IMAO irréversible ou pendant le délai spécifié après l'arrêt d'un IMAO réversible (IMAR), p. ex. le moclobémide, comme indiqué dans la notice de l'IMAR. Les IMAO ne doivent pas être instaurés dans les sept jours qui suivent l'arrêt du citalopram (voir rubrique 4.5).

- *Agonistes de la 5-HT :* On pense que les effets sérotoninergiques du sumatriptan sont augmentés par les ISRS. En attendant la disponibilité de données complémentaires, il est conseillé de ne pas utiliser de citalopram en même temps qu'un agoniste de la 5-HT (par ex., sumatriptan).
- Le citalopram est contre-indiqué en association avec le linézolide, à moins qu'il ne soit possible d'observer étroitement le patient et de surveiller sa tension artérielle (voir rubrique 4.5).
- Le citalopram ne doit pas s'utiliser conjointement au pimozide (voir également rubrique 4.5).
- Le citalopram est contre-indiqué chez les patients présentant un allongement avéré de l'intervalle QT ou un syndrome congénital avéré du QT long.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients âgés et patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique

Pour le traitement des patients âgés et des patients présentant une diminution de la fonction rénale et hépatique, voir rubrique 4.2.

Population pédiatrique en dessous de 18 ans

L'utilisation de citalopram est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans (voir rubrique 4.2). Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

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 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 obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

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

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

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

Diabète

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

Convulsions

Les médicaments antidépresseurs peuvent accroître le risque de convulsions. Citalopram doit être arrêté chez tout patient qui présenterait ce phénomène. Le citalopram doit également être évité chez les personnes qui présentent une épilepsie instable. Il convient par ailleurs de suivre attentivement les sujets épileptiques dont l'affection est stabilisée et de retirer le citalopram de leur traitement, si l'on constate un accroissement de la fréquence des accès convulsifs.

TEC (Thérapie électroconvulsive)

Étant donné l'expérience clinique limitée en matière d'administration concomitante d'ISRS et d'une thérapie par électrochocs, il convient de se montrer prudent.

Manie

Le citalopram doit être utilisé avec précaution chez les patients qui présentent des antécédents de manie/hypomanie. Chez les patients atteints d'un trouble maniaco-dépressif, on peut observer une modification allant dans le sens d'une phase maniaque. Le citalopram doit être arrêté chez toute personne entrant en phase maniaque.

Psychose

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

Hémorragie

On a signalé de prolongation du temps de saignement, et/ou des anomalies hémorragiques, telles que des ecchymoses, purpura, des saignements gynécologiques, gastro-intestinaux, cutanés ou muqueux sous ISRS (voir rubrique 4.8). La prudence est de mise chez les patients qui prennent du citalopram, particulièrement en cas d'utilisation concomitante d'anticoagulants oraux ou de substances actives dont on sait qu'elles affectent la fonction plaquettaire ou qu'elles peuvent augmenter le risque d'hémorragie [p. ex. les antipsychotiques atypiques l'acide acétylsalicylique, les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la ticlopidine et le dipyridamole], ainsi que chez les personnes qui comptent des antécédents de troubles hémorragiques (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

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, myoclonie 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.

Agents sérotoninergiques

Le citalopram ne devrait pas être utilisé en concomitance avec des médicaments dotés d'effets sérotoninergiques, tels que les opioïdes (p.ex. la buprénorphine et le tramadol), le tryptophane, l'oxitriptan, le sumatriptan ou d'autres triptans (voir rubrique 4.5).

IMAO-A sélectifs réversibles

L'association de citalopram et d'IMAO est déconseillée en raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.5). Pour toute information relative au traitement

concomitant par des inhibiteurs sélectifs et réversibles de la monoamine oxydase-A, voir rubrique 4.5.

Hyponatrémie

Une hyponatrémie, résultant probablement du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), a été rapportée comme effet indésirable rare lors de l'utilisation d'ISRS ; elle disparaît généralement lors de l'arrêt du traitement. Les femmes âgées semblent être exposées à un risque particulièrement élevé.

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 l'association de citalopram et de millepertuis (voir rubrique 4.5).

Acathisie/agitation psychomotrice

L'utilisation d'ISRS/IRNS a été associée à l'apparition d'acathisie, caractérisée par une agitation et un besoin de bouger subjectivement désagréables, voire douloureux, et 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.

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

Les symptômes de sevrage sont fréquents à l'arrêt du traitement, particulièrement si celui-ci est abrupt (voir rubriques 4.2 et 4.8). Dans une étude clinique de prévention des récives menée avec le citalopram, 40% des patients ont présenté des effets indésirables lors de l'arrêt du traitement actif, contre 20% des patients ayant poursuivi la prise du citalopram.

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 sont les réactions les plus fréquemment rapportées après l'arrêt d'ISRS/IRNS. 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 rubrique 4.2 « Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement »).

Allongement de l'intervalle QT

Il a été démontré que le citalopram induit un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. Des cas d'allongement de l'intervalle QT ou d'arythmies ventriculaires, y compris des torsades de pointes, ont été signalés après la mise sur le marché, principalement chez des femmes et chez des patients présentant une hypokaliémie, un allongement préexistant de l'intervalle QT ou d'autres affections cardiaques (voir rubriques 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 et 5.1).

La prudence est de rigueur chez les patients qui présentent une bradycardie significative, ainsi que chez les patients ayant récemment subi un infarctus aigu du myocarde ou présentant une insuffisance cardiaque non compensée.

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

Si le traitement est administré à des patients présentant une affection cardiaque stable, un bilan ECG doit être envisagé avant l'instauration du traitement.

Une surveillance ECG peut être conseillée dans le cas d'un surdosage ou de conditions de métabolisme altéré associées à une augmentation des concentrations maximales, par exemple en cas d'insuffisance hépatique.

Si des signes d'arythmies cardiaques apparaissent au cours du traitement par citalopram, celui-ci 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 et induire une mydriase. Cet effet mydriatique a le potentiel de fermer l'angle irido-cornéen, ce qui entraîne une élévation de la pression intraoculaire et un glaucome à angle fermé, en particulier chez les patients prédisposés. Dès lors, le citalopram doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou un antécédent de glaucome.

Anxiété paradoxale

Certains patients atteints d'un trouble panique peuvent présenter une intensification des symptômes d'anxiété au début du traitement par antidépresseurs. Cette réaction paradoxale s'atténue généralement au cours des deux premières semaines qui suivent l'instauration du traitement. Il est recommandé d'administrer une faible dose initiale afin de réduire le risque d'effet anxiogène paradoxal (voir rubrique 4.2).

Dysfonction sexuelle

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

Excipients

Les comprimés contiennent 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.

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

Interactions pharmacodynamiques

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

Associations contre-indiquées

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

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

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

Certains cas ont présenté des caractéristiques évoquant un syndrome sérotoninergique. Les symptômes d'une interaction de la substance active avec un IMAO comprennent : agitation extrême, rigidité, tremblements, myoclonie, hyperthermie, instabilité végétative avec fluctuations rapides des signes vitaux, altérations de l'état mental, confusion, irritabilité et même délire et coma (voir rubrique 4.3).

Allongement de l'intervalle QT

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

Pimozide

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

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Sélégiline (IMAO-B sélectif)

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

Médicaments sérotoninergiques

Lithium et tryptophane :

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

citalopram avec ces médicaments. La surveillance de routine des taux de lithium sera poursuivie comme d'habitude.

La coadministration de médicaments sérotoninergiques (p. ex. opioïdes (buprénorphine et tramadol), tryptophane, oxitriptan, sumatriptan et autres triptans) peut entraîner une potentialisation des effets associés à la 5-HT.

Lors de l'association avec les triptans, on ne peut exclure un risque de vasoconstriction coronaire et d'hypertension. En l'absence d'informations plus précises, l'utilisation simultanée du citalopram et d'agonistes 5-HT, tels que le sumatriptan et d'autres triptans, n'est pas recommandée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Millepertuis

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

Hémorragies

La prudence est de mise chez les patients traités simultanément par des anticoagulants, des médicaments qui influencent la fonction plaquettaire, tels les anti-inflammatoires stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique, le dipyridamole et la ticlopidine ou d'autres médicaments (p. ex. antipsychotiques atypiques, phénothiazines, antidépresseurs tricycliques) qui augmentent le risque d'hémorragie (voir rubrique 4.4).

TEC (Thérapie électroconvulsive)

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

Alcool

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

Médicament induisant une hypokaliémie/hypomagnésémie

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

Médicaments abaissant le seuil épileptogène

Les ISRS peuvent abaisser le seuil convulsif. Il convient d'être prudent lors de l'utilisation conjointe d'autres médicaments capables d'abaisser le seuil convulsif, par exemple des antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques, ISRS), des neuroleptiques (phénothiazines, thioxanthènes et butyrophénones), de la méfloquine, du bupropion et du tramadol (voir rubrique 4.4).

Neuroleptiques

L'expérience acquise avec l'utilisation du citalopram ne révèle pas d'interactions cliniquement pertinentes avec les neuroleptiques. Cependant, comme avec d'autres ISRS, la possibilité d'une interaction pharmacodynamique ne peut pas être exclue.

Interactions pharmacocinétiques

La biotransformation du citalopram en déméthylcitalopram est régie par les isoenzymes CYP2C19 (environ 38%), CYP3A4 (environ 31%) et CYP2D6 (environ 31%) du système du cytochrome P450.

Aliments

La prise d'aliments ne s'est pas avérée influencer l'absorption ni d'autres propriétés pharmacocinétiques du citalopram.

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du citalopram

L'administration concomitante du kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4) n'a pas modifié la pharmacocinétique du citalopram.

Une étude d'interaction pharmacocinétique évaluant l'association lithium-citalopram n'a pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique (voir également ci-dessus).

Cimétidine

La cimétidine (un inhibiteur puissant des CYP2D6, 3A4 et 1A2) a induit une élévation modérée des taux moyens à l'équilibre du citalopram. L'administration concomitante de citalopram et de cimétidine s'effectuera avec prudence. Un ajustement posologique peut s'avérer justifié.

Oméprazole et d'autres inhibiteurs du CYP2C19

L'administration concomitante d'escitalopram (l'énantiomère actif du citalopram) et d'oméprazole (un inhibiteur du CYP2C19), à raison de 30 mg une fois par jour, a provoqué une augmentation modérée (environ 50%) des concentrations plasmatiques de l'escitalopram. La prudence est donc de rigueur en cas d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs du CYP2C19 (p. ex. oméprazole, ésoméprazole, fluconazole, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidine) ou de la cimétidine. Il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose de citalopram sur la base des effets indésirables observés lors du traitement concomitant.

Effets du citalopram sur d'autres médicaments

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

Métoprolol et d'autres substrats du CYP2D6

La prudence est de rigueur lorsque le citalopram est coadministré avec des médicaments à index thérapeutique et principalement métabolisés par CYP2D6, p. ex. le flécaïnide, la propafénone et le métoprolol (en cas d'utilisation dans l'insuffisance cardiaque), ou avec certains médicaments agissant sur le SNC et principalement métabolisés par le CYP2D6, p. ex. les antidépresseurs comme la désipramine, la clomipramine et la nortriptyline ou des antipsychotiques tels que la rispéridone, la thioridazine et l'halopéridol. Un ajustement posologique peut s'avérer justifié.

Une étude d'interactions pharmacocinétiques/pharmacodynamiques évaluant l'administration concomitante du citalopram et du métoprolol (un substrat du CYP2D6) a mis en évidence un doublement des concentrations de métoprolol, mais sans augmentation statistiquement significative de l'effet du métoprolol sur la tension artérielle ou sur le rythme cardiaque des volontaires en bonne santé.

Lévomépromazine, digoxine, carbamazépine

On n'a observé aucune modification - ou des modifications extrêmement minimales uniquement, et sans signification clinique - lorsque le citalopram a été administré avec des

substrats du CYP1A2 (clozapine et théophylline), du CYP2C9 (warfarine), du CYP2C19 (imipramine et méphénytoïne), du CYP2D6 (spartéine, imipramine, amitriptyline, rispéridone) et du CYP3A4 (warfarine, carbamazépine (et son métabolite, époxyde de carbamazépine) et triazolam).

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le citalopram et la lévomépromazine ou la digoxine (ce qui indique que le citalopram n'induit pas/n'inhibe pas la P-glycoprotéine).

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 s'est accompagnée d'une élévation de la concentration plasmatique en désipramine. Une réduction de la dose de désipramine peut s'avérer nécessaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données publiées concernant les grossesses (plus de 2 500 grossesses) n'ont mis en évidence aucun effet malformatif ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né. Néanmoins, le citalopram ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue et après évaluation minutieuse du rapport risques/bénéfices.

Les nouveau-nés doivent être gardés en observation si l'utilisation maternelle de citalopram se poursuit dans les derniers stades de la grossesse, particulièrement pendant le troisième trimestre. Il faut éviter d'arrêter soudainement le traitement en cours de grossesse.

Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né après l'utilisation d'ISRS/IRNS par la mère dans les derniers stades de la grossesse : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, instabilité thermique, problèmes d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, agitation, 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).

Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation de SSRI 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 a été d'environ 5 cas par 1000 grossesses. Dans la population générale, il se produit de 1 à 2 cas d'HPPN par 1000 grossesses.

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

Allaitement

Le citalopram est excrété en petites quantités dans le lait maternel. On estime que le nourrisson allaité recevra environ 5% de la dose maternelle quotidienne calculée en fonction du poids (in mg/kg). Aucun événement, ou des événements mineurs uniquement, ont été observés chez les nourrissons. Les données existantes sont cependant insuffisantes pour

évaluer le risque pour l'enfant. La prudence s'impose. Si le traitement par citalopram est jugé nécessaire, il faut envisager d'arrêter l'allaitement.

Fertilité

Des données animales ont révélé que le citalopram peut affecter la qualité du sperme (voir rubrique 5.3). Des rapports de cas humains avec certains SSRI ont montré 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 n'a qu'une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients qui se voient prescrire des psychotropes peuvent s'attendre à une certaine altération de leur faculté générale d'attention et de concentration, en raison de la maladie même et de l'aptitude des médicaments psychoactifs à réduire la capacité de jugement et la capacité de réaction en situation d'urgence. Il convient d'informer les patients de ces effets et du fait que leur aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables observés avec le citalopram sont en général légers et transitoires. Ils sont plus fréquents au cours de la première ou des deux premières semaines de traitement et ils s'atténuent généralement par la suite. Les effets indésirables sont présentés conformément à la classification MedDRA.

Une relation dose-effet a été mise en évidence pour les effets indésirables suivants : augmentation de la transpiration, sécheresse buccale, insomnie, somnolence, diarrhée, nausées et fatigue, allongement de l'intervalle QT.

Le tableau illustre le pourcentage d'effets indésirables d'ISRS et/ou du citalopram observés soit chez $\geq 1\%$ des patients dans le cadre d'études en double aveugle contrôlées par placebo, soit après la mise sur le marché. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquents ($\geq 1/10$) ; fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rares ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1000$) ; très rares ($< 1/10.000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique						Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire						Hypersensibilité, réaction anaphylactique
Affections endocriniennes				Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit, perte de poids	Augmentation de l'appétit, prise de poids	Hyponatrémie		Hypokaliémie
Affections psychiatriques	Troubles du sommeil	Difficultés de concentration, émoussement de la libido, anxiété, état de confusion, troubles de l'orgasme (chez la femme), rêves anormaux, apathie	Agression, dépersonnalisation, hallucinations, euphorie, manie, augmentation de la libido			Attaques de panique (ces symptômes peuvent être dus à la maladie sous-jacente), bruxisme, agitation, idéation suicidaire, comportement suicidaire ¹
Affections du système nerveux	Somnolence, insomnie, céphalées, tremblements, nervosité, agitation, sensation ébrieuse	Paresthésies, étourdissement, troubles de l'attention, migraine, dysgueusie, amnésie	Syncope, troubles extrapyramidaux, convulsions	Convulsion grand mal, dyskinésie, syndrome sérotoninergique, akathisie		Trouble moteur
Affections oculaires		Troubles visuels, mydriase (susceptible d'entraîner un glaucome aigu par fermeture de l'angle), voir rubrique 4.4				
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes				

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
						Allongement de l'intervalle QT, arythmies ventriculaires, y compris torsades de pointes
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique		Hémorragies		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bâillements, rhinite	Toux			Épistaxis
Affections gastro-intestinales	Bouche sèche, nausées, constipation	Diarrhée, vomissements, dyspepsie, douleur abdominale, flatulence, hypersialorrhée		Hémorragie gastro-intestinale (y compris hémorragie rectale)		
Affections hépatobiliaires			Résultats anormaux des tests de la fonction hépatique	Hépatite		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Augmentation de la transpiration	Prurit	Urticaire, alopecie, éruption cutanée, purpura, réaction de photosensibilité	Ecchymose	Angioœdème	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgies, arthralgies				
Affections du rein et des voies urinaires		Rétention urinaire				
Affections des organes de reproduction et du sein		Impuissance, trouble de l'éjaculation, échec de l'éjaculation	Chez la femme : Ménorragie		Galactorrhée	Chez la femme : métrorragie, hémorragie du post-partum ² Chez l'homme : priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Fatigue	Œdème, malaise	Pyrexie		

Nombre de patients : citalopram / placebo = 1346 / 545

¹ Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant des traitements par citalopram ou après l'arrêt de tels traitements (voir rubrique 4.4).

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

Allongement de l'intervalle QT

Des cas d'allongement de l'intervalle QT ou d'arythmies ventriculaires, y compris des torsades de pointes, ont été signalés après la mise sur le marché, principalement chez des femmes et des patients présentant une hypokaliémie, un allongement préexistant de l'intervalle QT ou d'autres affections cardiaques (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 et 5.1).

Effets de classe (fractures osseuses)

Des études épidémiologiques, incluant principalement des patients âgés de 50 ans et plus, ont révélé un risque accru de fractures osseuses chez les patients prenant un ISRS et un antidépresseur tricyclique. Le mécanisme sous-jacent à ce risque est inconnu.

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

L'arrêt du citalopram (en particulier s'il est abrupt) entraîne généralement l'apparition de symptômes de sevrage. Les réactions les plus fréquemment rapportées incluent les symptômes suivants: étourdissements, troubles sensoriels (notamment paresthésie et sensations évoquant une décharge électrique), troubles du sommeil (y compris insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, étourdissements, confusion, transpiration, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels. Ces symptômes sont généralement d'intensité légère à modérée, mais peuvent être d'intensité sévère et/ou de durée prolongée chez certains patients. Dès lors, lorsque le traitement par citalopram n'est plus nécessaire, il est recommandé de l'arrêter progressivement en diminuant la dose (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

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 Bruxelles

Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Toxicité

Les données cliniques détaillées concernant les surdosages de citalopram sont limitées ; de nombreux cas concernent des surdosages concomitants avec d'autres drogues ou de l'alcool. Des cas mortels de surdosage de citalopram ont été rapportés avec le citalopram seul ; toutefois, la plupart des cas fatals concernaient des surdosages impliquant la prise de médicaments concomitants.

Symptômes

Les symptômes suivants ont été signalés dans les rapports de surdosages de citalopram : convulsion, tachycardie, somnolence, allongement de l'intervalle QT, coma, vomissements, tremblements, hypotension, arrêt cardiaque, nausées, syndrome sérotoninergique, agitation, bradycardie, étourdissement, bloc de branche, allongement de l'intervalle QRS, hypertension, mydriase, torsade de pointes, stupeur, transpiration, sensation ébrieuse, dystonie, cyanose, hyperventilation, hyperpyrexie, arythmies auriculaires et ventriculaires, et rhabdomyolyse. Des cas de réactions fatales ont été rapportés.

Traitement

On ne connaît pas d'antidote spécifique du citalopram. Le traitement doit être symptomatique et de soutien. Si la conscience est altérée le patient devra être intubé. La surveillance médicale portera sur les constantes vitales et sur la fonction cardiaque.

Une surveillance ECG est conseillée en cas de surdosage chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive/des bradyarythmies, chez les patients utilisant en concomitance des médicaments allongeant l'intervalle QT ou chez les patients qui présentent des troubles du métabolisme, p. ex. une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

L'administration de charbon activé, de laxatifs osmotiques (tels que le sulfate de sodium) et le lavage gastrique doivent être envisagés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antidépresseurs, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
code ATC : N 06A B04.

Mécanisme d'action

Les études biochimiques et comportementales ont montré que le citalopram est un inhibiteur puissant de la recapture de la sérotonine (5-HT). Un traitement à long terme par du citalopram n'induit aucune tolérance à cette inhibition de recapture.

Le citalopram est un inhibiteur très sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) et n'exerce qu'un effet minime, voire pas d'effet du tout, sur la capture de la noradrénaline (NA), de la dopamine (DA) et de l'acide gamma aminobutyrique (GABA).

Contrairement à de nombreux antidépresseurs tricycliques et à certains ISRS plus récents, le citalopram ne montre aucune affinité (ou très peu) pour une série de récepteurs, y compris 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminergiques D₁ et D₂, α₁, α₂ et β, histaminergiques H₁, cholinergiques de type muscarine, ni enfin récepteurs pour les récepteurs des benzodiazépines et des opioïdes. Ce profil contraste avec celui des antidépresseurs tricycliques et d'autres ISRS. Cette absence d'affinité pour les récepteurs a été confirmée par une série de tests fonctionnels réalisés *in vitro* sur des organes isolés, ainsi qu'*in vivo*. Ce phénomène pourrait expliquer pourquoi le citalopram entraîne moins d'effets indésirables classiques de type bouche sèche, troubles vésicaux et intestinaux, vue brouillée, sédation, cardiotoxicité et hypotension orthostatique.

Les principaux métabolites du citalopram sont tous des ISRS, bien que leurs rapports de puissance et de sélectivité soient inférieurs à ceux du citalopram. Néanmoins, les rapports

de sélectivité des métabolites sont supérieurs à ceux d'ISRS plus récents. Les métabolites ne contribuent pas à l'effet antidépresseur global.

Effets pharmacodynamiques

À l'instar des antidépresseurs tricycliques, des autres ISRS et des IMAO, le citalopram inhibe le sommeil paradoxal et allonge le sommeil à ondes lentes et amples. L'inhibition de ce stade du sommeil caractérisé par des mouvements oculaires rapides (MOR) est considérée comme un facteur prédictif de l'activité antidépressive. Bien que le citalopram ne se lie pas aux récepteurs des opioïdes, il favorise l'effet antinociceptif des analgésiques le plus employés de cette classe. Une potentialisation de l'hyperactivité induite par la d-amphétamine a suivi l'administration de citalopram.

Chez l'être humain, le citalopram n'altère pas les performances cognitives (fonction intellectuelle) ou psychomotrices et ne possède pas de propriétés sédatives, sinon minimales, qu'il soit pris seul ou avec de l'alcool.

Le citalopram n'a pas réduit le flux salivaire dans une étude en administration unique chez des volontaires sains. Par ailleurs, le citalopram n'a pas eu d'influence significative sur les paramètres cardiovasculaires dans aucune des études chez des volontaires sains. Le citalopram n'a aucun effet sur les taux sériques de prolactine et d'hormone de croissance.

Efficacité et sécurité clinique

Dans une étude en double aveugle contrôlée par placebo évaluant l'ECG et menée sur des sujets en bonne santé, la modification de l'intervalle QTc (après correction de Fridericia) depuis le début de l'étude était de 7,5 (IC à 90 % 5,9-9,1) ms pour la dose de 20 mg/jour et de 16,7 (IC à 90 % 15,0-18,4) ms pour la dose de 60 mg/jour (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 et 4.9).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption, presque complète, est indépendante de la prise de nourriture (T_{max} médian/moyen 3,8 heures). La biodisponibilité orale est de 80 % environ.

Distribution

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

Biotransformation

Le citalopram est métabolisé et activé en déméthylcitalopram, didéméthylcitalopram, citalopram-N-oxyde, et il produit en outre un dérivé inactif acide propionique désaminé. Tous les métabolites actifs sont également des ISRS, plus faibles toutefois que la substance mère. Le citalopram inchangé reste le composant plasmatique prédominant. La concentration de déméthylcitalopram et de didéméthylcitalopram est habituellement de 30 – 50 % ou 5 – 10 % de la concentration de citalopram. La biotransformation du citalopram en déméthylcitalopram est médiée par le CYP2C19 (env. 38 %), le CYP3A4 (env. 31 %) et le CYP2D6 (env. 31 %).

Élimination

La demi-vie plasmatique d'élimination ($T_{1/2 B}$) est de 1,5 jour environ, et après administration générale ou orale, la clairance plasmatique atteint, respectivement, environ 0,3 - 0,4 (Cl_s) ou 0,41 l/minute (Cl_{oral}).

Le citalopram est principalement excrété par le foie (85 %), et le reste (15 %) par les reins. Environ 12 % à 23% de la dose quotidienne sont éliminés dans l'urine sous la forme de

citalopram inchangé. Les clairances hépatique (résiduelle) et rénale atteignent environ 0,3 l/min et environ 0,05 – 0,08 l/minute, respectivement.

La cinétique est linéaire. Les taux plasmatiques à l'équilibre sont atteints en 1 à 2 semaines. Des concentrations moyennes de 300 nmol/l (165 à 405 nmol/l) s'observent à une dose quotidienne de 40 mg. 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.

Patients âgés (≥ 65 ans)

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

Insuffisance hépatique

Le citalopram est éliminé plus lentement chez les patients qui présentent une altération de la fonction hépatique. La demi-vie du citalopram et sa concentration à l'équilibre observée sous une posologie donnée sont environ deux fois plus élevées qu'en cas de fonction hépatique normale.

Insuffisance rénale

Le citalopram est éliminé plus lentement par les patients qui présentent une altération légère à modérée de la fonction rénale, mais sans retentissement important sur la pharmacocinétique du citalopram. On ne dispose actuellement d'aucun renseignement relatif au traitement des patients qui souffrent d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min).

Polymorphisme

Des examens *in vivo* chez des sujets présentant une activité réduite de l'enzyme CYP2D6 n'ont pas révélé de modification pertinente des concentrations plasmatiques de citalopram. Chez les sujets présentant une activité réduite de l'enzyme CYP2C19, les concentrations plasmatiques de citalopram observées étaient doublées. Chez les sujets connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2C19, une posologie initiale de 10 mg doit dès lors être envisagée par mesure de précaution (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une phospholipidose a été observée dans plusieurs organes à la suite d'une administration répétée à des rats dans le cadre d'études de toxicité. Ce phénomène réversible survient également sous l'action de plusieurs amines lipophiles et n'a pas été mis en relation avec un quelconque effet morphologique ou fonctionnel. L'intérêt clinique de ces observations n'apparaît pas clairement.

Les études de toxicité sur les fonctions de reproduction menées chez les rats ont démontré des anomalies squelettiques dans la descendance, mais pas de fréquence accrue de malformations.

Il se peut que ces effets soient liés à l'activité pharmacologique du produit ou qu'ils résultent de la 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.

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 en cas d'implantation et un sperme anormal pour une exposition largement supérieure à l'exposition humaine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cœur du comprimé

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Cellulose microcristalline

Polyvidone

Crospovidone

Stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé

Dioxyde de titane (E171)

Lactose monohydraté

Macrogol 4000

Hypromellose (E464)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes de PVC/PVdC scellées par une feuille d'aluminium (il existe également des boîtes de présentations unidoses). Conditionnements de 10, 12, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 98, 100 ou 500 comprimés.

Plaquettes de PVC/PVdC scellées par une feuille d'aluminium. Présentation calendrier de 28 comprimés.

Piluliers en HDPE (polyéthylène de haute densité), avec opercule en polypropylène (PP). Conditionnements de 12, 14, 20, 28, 50, 100 ou 250 comprimés.

Piluliers en polypropylène avec opercule en polyéthylène. Conditionnements de 12, 14, 20, 28, 50, 100 ou 250 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE:

BE242557 (Plaquette en PVC/PVdC/Alu)
BE242541 (Pilulier en HDPE avec opercule en PP)
BE242566 (Pilulier en PP avec opercule en PE)

LU:

2003020049

- 0753789: 1*10 cpr. ss blist.
- 0753842: 1*100 cpr. (fl. HDPE)
- 0753923: 1*100 cpr. (fl. PP)
- 0340761: 1*100 cpr. ss blist.
- 0753792: 1 *12 cpr. (fl. HDPE)
- 0753856: 1*12 cpr. (fl. PP)
- 0340646: 1*12 cpr. ss blist.
- 0753808: 1*14 cpr. (fl. HDPE)
- 0753873: 1*14 cpr. (fl. PP)
- 0340663: 1*14 cpr. ss blist.
- 0753811: 1*20 cpr. (fl. HDPE)
- 0753887: 1*20 cpr. (fl. PP)
- 0340677: 1*20 cpr. ss blist.
- 0340775: 1*250 cpr. (fl. HDPE)
- 0753937: 1*250 cpr. (fl. PP)
- 0753825: 1*28 cpr. (fl. HDPE)
- 0753891: 1*28 cpr. (fl. PP)
- 0340681: 1*28 cpr. ss blist.
- 0340694: 1*30 cpr. ss blist.
- 0340713: 1*49 cpr. ss blist.
- 0753839: 1*50 cpr. (fl. HDPE)
- 0753906: 1*50 cpr. (fl. PP)
- 0340727: 1*50 cpr. ss blist.
- 0340789: 1*500 cpr. ss blist.
- 0340731: 1*56 cpr. ss blist.
- 0340744: 1*60 cpr. ss blist.
- 0340758: 1*98 cpr. ss blist.

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

Date de première autorisation : 16 décembre 2002

Date de dernier renouvellement : 19 juin 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

05/2023

Date d'approbation du texte : 10/2023