

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Citalopram EG 20 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de citalopram, sous forme de 24,99 mg de bromhydrate de citalopram.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés ronds et blancs, présentant une barre de cassure et un diamètre de 8 mm.

Les comprimés 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

##### Posologie

##### *Adultes*

Le citalopram doit s'administrer sous la 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 maximum 40 mg par jour.

##### *Populations particulières*

##### Patients âgés (> 65 ans)

Chez les patients âgés, il faut réduire la dose recommandée de moitié, c'est-à-dire qu'il faut administrer 10 à 20 mg par jour. Chez la personne âgée, la dose maximale recommandée est de 20 mg/jour.

##### Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie. Il est conseillé d'être prudent chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, voir rubrique 5.2)

##### Insuffisance hépatique

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée, il est conseillé d'administrer une dose initiale de 10 mg/jour pendant les deux premières semaines du traitement. En fonction de la réponse individuelle du patient, on peut augmenter la posologie à maximum 20 mg/jour. Chez les patients ayant une

altération sévère de la fonction hépatique, il est conseillé d'être prudent et d'effectuer une titration très soignée de la dose (voir rubrique 5.2).

#### Métaboliseurs lents pour le CYP2C19

Il est recommandé d'administrer une dose initiale de 10 mg par jour pendant les deux premières semaines du traitement chez les patients connus comme étant des métaboliseurs lents au niveau du CYP2C19. La dose peut être augmentée jusqu'à maximum 20 mg par jour en fonction de la réponse individuelle du patient (voir rubrique 5.2).

#### **Population pédiatrique**

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

#### *Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement*

Il faut éviter un arrêt brutal du traitement. Lorsqu'on arrête le traitement par citalopram, il faut réduire progressivement la dose sur une période d'au moins une à deux semaines, afin de réduire le risque de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4. et 4.8). Lors de l'arrêt du traitement, si des symptômes intolérables surviennent suite à une réduction de la posologie, on peut envisager la reprise de la dose prescrite au préalable. Ensuite, le médecin peut poursuivre la réduction de la posologie, mais de manière plus progressive.

#### Mode d'administration

Le citalopram doit s'administrer sous forme d'une dose orale unique, le matin ou le soir. On peut prendre les comprimés pendant ou en dehors des repas, mais avec une boisson.

#### Durée du traitement

Après le début du traitement, il ne faut s'attendre à observer l'effet antidépresseur qu'après minimum 2 semaines. Il faut poursuivre le traitement jusqu'à ce que le patient soit asymptomatique pendant 4 à 6 mois. Quand le traitement est terminé, il faut arrêter lentement la prise de Citalopram EG. Il est conseillé de réduire progressivement la dose, sur une période d'au moins 1 à 2 semaines.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité au citalopram ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase)  
Certains cas présentaient des caractéristiques ressemblant au syndrome sérotoninergique
- Il ne faut pas administrer le citalopram aux patients traités par inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), incluant la sélégiline à une posologie supérieure à 10 mg/jour. Le citalopram ne doit pas être administré pendant les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible, ni pendant la période suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO réversible mentionnée dans le RCP de cet IMAO réversible. Il ne faut pas instaurer un traitement par IMAO pendant les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par citalopram (voir rubrique 4.5).
- L'association du citalopram et du linézolide est contre-indiquée, sauf lorsqu'une observation étroite et une surveillance de la pression sanguine sont assurées (voir rubrique 4.5).
- Traitement concomitant par pimozide (voir rubrique 4.5).
- Le citalopram est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents connus d'allongement de l'intervalle QT ou de syndrome de QT long congénital.
- Le citalopram est contre-indiqué en association avec des médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).

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

Pour le traitement des patients âgés et des patients souffrant d'insuffisance rénale et hépatique, voir rubrique 4.2.

#### Population pédiatrique

Le citalopram ne doit pas être utilisé pour traiter les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Lors d'études cliniques, les comportements suicidaires (tentative de suicide et pensées suicidaires) et une hostilité (principalement : agressivité, comportement d'opposition et colère) étaient plus fréquents chez les enfants et les adolescents traités par antidépresseurs que chez ceux traités par le placebo. Sur base d'une nécessité clinique, si l'on décide néanmoins de traiter le patient, il faut le surveiller attentivement concernant la survenue éventuelle de symptômes suicidaires. De plus, chez les enfants et les adolescents, les données de sécurité à long terme sont insuffisantes concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

#### Anxiété paradoxale

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

#### Hyponatrémie

Des rares cas d'hyponatrémie, probablement dus à une sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) ont été décrits avec les ISRS. Cette hyponatrémie disparaît généralement à l'arrêt du traitement. Les femmes âgées semblent 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). Ce risque persiste jusqu'à l'apparition d'une rémission significative. Etant donné l'absence possible d'une amélioration durant les premières semaines ou plus du traitement, les patients doivent être suivis de près jusqu'à ce que l'amélioration soit visible. L'expérience clinique générale a démontré que le risque de suicide peut augmenter en début de guérison.

D'autres pathologies, pour lesquelles le citalopram est prescrit, peuvent également s'accompagner d'un risque accru d'événements liés au suicide. De plus, une comorbidité peut exister entre ces pathologies et la dépression majeure. Les mêmes précautions que celles pour le traitement des dépressions majeures doivent donc être prises pour le traitement des patients souffrant d'autres pathologies psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents d'événements liés au suicide ou les patients manifestant des idées suicidaires de manière significative préalable au début du traitement, présentent un risque accru de développer des pensées suicidaires ou de faire des tentatives de suicide et doivent être suivis de près durant le traitement.

Une méta-analyse des études cliniques relatives aux antidépresseurs, contrôlées par placebo, chez les patients adultes atteints de troubles psychiatriques a démontré une augmentation du risque de comportement suicidaire lors de l'utilisation d'antidépresseurs par rapport au placebo chez les patients de moins de 25 ans.

Une surveillance étroite des patients et tout particulièrement des patients à risque élevé accompagnera le traitement par antidépresseurs, notamment en début de traitement et après tout changement posologique. Les patients (et les prestataires de soin) doivent être informés de la nécessité de surveiller toute aggravation clinique, l'émergence d'un comportement suicidaire ou de pensées suicidaires et tout changement inhabituel du comportement, et de la nécessité de demander immédiatement un avis médical si ces symptômes se présentent.

#### Akathisie/agitation psychomotrice

L'utilisation d'ISRS/ISRN a été associée au développement d'une akathisie, une affection se caractérisant par une agitation subjectivement désagréable ou angoissante, et par la nécessité de bouger fréquemment, s'accompagnant d'une incapacité de rester immobile, en position assise ou debout. Elle survient principalement lors des premières semaines du traitement. Chez les patients développant ces symptômes, une augmentation de la posologie peut s'avérer nuisible.

#### Manie

Il faut utiliser le citalopram avec prudence chez les patients ayant des antécédents de manie/d'hypomanie. Chez tout patient entrant en phase maniaque, il faut arrêter le traitement par citalopram.

#### Crises

En cas d'utilisation de médicaments antidépresseurs, les crises constituent un risque potentiel. Si des crises surviennent chez un patient, il faut arrêter le traitement par citalopram. Chez les patients ayant une épilepsie instable, il faut éviter le traitement par citalopram, et il faut surveiller attentivement les patients ayant une épilepsie contrôlée. Si la fréquence des crises augmente, il faut arrêter le traitement par citalopram.

#### Diabète

Chez les patients diabétiques, le traitement par ISRS peut altérer le contrôle de la glycémie. Un ajustement de la posologie de l'insuline et/ou des hypoglycémifiants oraux peut s'avérer nécessaire.

#### Glaucome à angle fermé

Les ISRS, dont le citalopram, peuvent avoir un effet sur la taille de la pupille entraînant une mydriase. Cet effet mydriatique peut, en particulier chez les patients prédisposés, réduire l'angle de l'œil et entraîner une augmentation de la pression intraoculaire et un glaucome à angle fermé. Le citalopram doit donc être utilisé avec prudence chez les patients atteints de glaucome à angle fermé ou présentant des antécédents de glaucome.

#### Syndrome sérotoninergique

Rarement, on a rapporté la survenue d'un syndrome sérotoninergique chez des patients utilisant des ISRS. L'association de symptômes tels qu'une agitation, des tremblements, des myoclonies et une hyperthermie peut indiquer le développement de cette affection. Dans ce cas, il faut arrêter immédiatement le traitement par citalopram et instaurer un traitement symptomatique.

#### Substances sérotoninergiques

Le citalopram ne doit pas être associé à d'autres médicaments ou des compléments alimentaires exerçant des effets sérotoninergiques, tels que les triptans (incluant le sumatriptan), les opioïdes (incluant le tramadol), l'oxitriptan [également connu sous le nom de 5-hydroxytryptophane (5-HTP)] et le tryptophane.

#### Hémorragies

Au cours de l'utilisation d'ISRS, on a rapporté un allongement du temps de saignement et/ou la survenue d'hémorragies anormales, telles que des ecchymoses et des hémorragies gynécologiques, gastro-intestinales, cutanées ou muqueuses (voir rubrique 4.8). Les ISRS et IRSNA peuvent augmenter le risque d'hémorragie du post-partum (voir rubriques 4.6,4.8). La prudence est de rigueur chez les patients traités par ISRS, surtout en cas d'utilisation concomitante de substances actives connues pour altérer la fonction plaquettaire ou d'autres substances actives pouvant accroître le risque d'hémorragies, ainsi que chez les patients ayant des antécédents de troubles hémorragiques (voir rubrique 4.5).

#### Thérapie par électrochocs

Concernant l'administration concomitante de citalopram et d'une thérapie par électrochocs, l'expérience clinique est limitée, et il est donc conseillé d'être prudent.

#### Millepertuis (*Hypericum perforatum*)

En cas d'utilisation concomitante de citalopram et de préparations à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*), la fréquence des effets indésirables peut augmenter. Il ne faut donc pas prendre simultanément le citalopram et les préparations à base de millepertuis (voir rubrique 4.5).

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

Lorsqu'on arrête le traitement, surtout en cas d'arrêt brutal, les symptômes de sevrage sont fréquents (voir rubrique 4.8). Dans une étude clinique en prévention de récurrence, les effets indésirables rencontrés lors de l'arrêt du traitement surviennent dans environ 40% des patients versus 20% chez les patients ayant continué le traitement.

Le risque de symptômes de sevrage peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée et la posologie du traitement, ainsi que la vitesse de réduction de la posologie. Les symptômes rapportés les plus fréquents sont : vertiges, troubles de la sensibilité (incluant des paresthésies), troubles du sommeil (incluant une insomnie et des rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, confusion, transpiration, céphalées, diarrhées, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés. Néanmoins, chez certains patients, ils peuvent être d'intensité sévère. Ils surviennent généralement au cours des premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais on les a également très rarement rapportés chez des patients ayant oublié de prendre une dose par inadvertance. Généralement, ces symptômes sont spontanément résolutifs et disparaissent habituellement endéans les 2 semaines, même si dans certains cas, ils peuvent persister plus longtemps (2 à 3 mois, ou plus). Lorsqu'on arrête le traitement, il est donc conseillé de réduire progressivement la dose de citalopram, sur une période de quelques semaines ou mois, selon les besoins du patient (voir rubrique 4.2, "Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement").

#### Psychose

Chez les patients psychotiques ayant des épisodes dépressifs, le traitement peut augmenter les symptômes psychotiques.

#### Allongement de l'intervalle QT

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

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

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

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

En cas d'apparition de signes d'arythmies cardiaques pendant le traitement par citalopram, arrêter le traitement et réaliser un ECG.

#### 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.

#### Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'utilisation de citalopram est déconseillée, car on ne dispose d'aucune information concernant l'utilisation chez ces patients (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisance hépatique

En cas d'altération de la fonction hépatique, il est conseillé de réduire la posologie (voir rubrique 4.2). Il faut également contrôler étroitement la fonction hépatique.

#### Titration de la dose

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

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

### Interactions pharmacodynamiques

Des cas de syndrome sérotoninergique en cas d'association du citalopram, de la moclobémide et du buspirone ont été rapportés au niveau pharmacodynamique.

#### Associations contre-indiquées

##### *Inhibiteurs de la MAO*

L'utilisation simultanée de citalopram et d'IMAO peut induire des effets indésirables sévères, dont le syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.3).

Des cas de réactions sévères et parfois fatales ont été rapportés chez des patients traités par des ISRS en association avec un IMAO y compris l'IMAO irréversible sélégiline, les IMAOs réversibles, linézolide et moclobémide et chez les patients ayant récemment interrompu un traitement par ISRS et ayant débuté un traitement par un tel IMAO.

Certains cas présentaient des similitudes avec le syndrome sérotoninergique. Les symptômes d'une interaction médicamenteuse avec un IMAO sont : hyperthermie, rigidité, myoclonies, instabilité autonome avec d'éventuelles variations rapides des signes vitaux, modifications de l'état mental (incluant une confusion), irritabilité et agitation extrême évoluant en délire et coma (voir rubrique 4.3).

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

Aucune étude d'interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques n'a été réalisée entre le citalopram et d'autres médicaments induisant un allongement de l'intervalle QT. Il est impossible d'exclure l'existence d'un effet additif du citalopram et de ces médicaments. L'administration concomitante de citalopram avec des médicaments induisant un allongement de l'intervalle QT, tels que les antiarythmiques de classes IA et III, les antipsychotiques (p. ex. dérivés de la phénothiazine, pimozide, halopéridol), les antidépresseurs tricycliques, certains agents antimicrobiens (p. ex. sparfloxacine, moxifloxacine, érythromycine IV, pentamidine, traitement anti-malarique en particulier halofantrine), certains antihistaminiques (astémizole, mizolastine) etc., est contre-indiquée.

##### *Pimozide*

L'administration concomitante d'une dose unique de pimozide 2 mg chez des sujets traités avec du citalopram racémique 40 mg/jour pendant 11 jours a entraîné une augmentation de l'AUC (aire sous la courbe) et du C<sub>max</sub> de pimozide, bien que cela n'ait pas été systématiquement noté pendant l'étude. L'administration concomitante de pimozide et de citalopram entraîne un allongement moyen de l'intervalle QTc d'approximativement 10 msec. Du fait de cette interaction observée avec de faibles doses de pimozide, l'administration concomitante de citalopram et de pimozide est contre-indiquée.

#### Associations où la prudence est requise

##### *Sélégiline (inhibiteur sélectif de la MAO-B)*

Une étude des interactions pharmacocinétiques / pharmacodynamiques portant sur l'administration concomitante du citalopram (20 mg par jour) et de la sélégiline (10 mg par jour) (un inhibiteur sélectif de la MAO-B) n'a pas montré d'interactions cliniquement pertinentes. L'utilisation concomitante du citalopram et de la sélégiline (à des doses supérieures à 10 mg par jour) n'est pas recommandée.

##### *substances sérotoninergiques*

###### *Lithium et tryptophan*

Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique entre le lithium et le citalopram. Des effets sérotoninergiques renforcés ont toutefois été rapportés lors d'une administration d'ISRS associés au lithium ou au tryptophan. La prudence est requise lors d'une utilisation simultanée de citalopram et de ces substances actives. La surveillance de routine des taux de lithium doit être poursuivie comme d'habitude.

La co-administration avec des médicaments sérotoninergiques p.ex. les opioïdes (incluant le tramadol), les triptans (incluant le sumatriptan) et des compléments alimentaires sérotoninergiques tels que l'oxitriptan [également connu sous le nom de 5-hydroxytryptophane (5-HTP)] et le tryptophane.

Tant qu'on ne dispose pas d'informations complémentaires à ce sujet, l'utilisation concomitante de citalopram et d'antagonistes 5-HT (tels que le sumatriptan et d'autres triptans) est déconseillée (voir rubrique 4.4).

#### *Millepertuis*

Des interactions dynamiques entre les ISRS et la plante médicinale, le Millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent apparaître, entraînant une augmentation des effets indésirables (voir rubrique 4.4). Les interactions pharmacocinétiques n'ont pas été étudiées.

#### *Hémorragie*

La prudence est de rigueur chez les patients traités simultanément par des anticoagulants, des médicaments affectant la fonction plaquettaire, tels que les AINS, l'acide acétylsalicylique, le dipyridamole et la ticlopidine, ou d'autres médicaments pouvant augmenter le risque d'hémorragie (tels que les neuroleptiques atypiques, les phénothiazines et les antidépresseurs tricycliques) (voir rubrique 4.4).

#### *ECT (électroconvulsivothérapie)*

Il n'y a pas d'étude clinique établissant les risques et bénéfices de l'association de l'électroconvulsivothérapie (ECT) et du citalopram (voir rubrique 4.4).

#### *Alcool*

Aucune interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique n'a été démontrée entre le citalopram et l'alcool. Néanmoins, l'association de citalopram et d'alcool est déconseillée.

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

La prudence est recommandée dans le cas d'une utilisation concomitante de médicaments pouvant induire une hypokaliémie / hypomagnésémie étant donné que ces conditions augmentent le risque d'arythmies malignes. (Voir rubrique 4.4)

#### *Médicaments abaissant le seuil épileptogène*

Les ISRS peuvent abaisser le seuil de déclenchement des crises (seuil épileptogène). La prudence est de rigueur en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments pouvant abaisser le seuil épileptogène (comme par exemple, les antidépresseurs (tricycliques, ISRS), les neuroleptiques (phénothiazines, thioxanthènes et butyrophénones), la méfloquine, le bupropion et le tramadol).

#### Interactions pharmacocinétiques

La biotransformation du citalopram en désméthylcitalopram est médiée par les isoenzymes CYP2C19 (approx. 38%), CYP3A4 (approx. 31%) et CYP2D6 (approx. 31%) du système cytochrome P450. Le fait que le citalopram soit métabolisé par plus d'un CYP signifie que l'inhibition de sa biotransformation est moins probable, l'inhibition d'une enzyme pouvant être compensée par une autre. C'est pourquoi dans la pratique clinique, la co-administration du citalopram et d'un autre médicament présente une très faible probabilité de produire des interactions pharmacocinétiques.

#### *Aliments*

On a rapporté que la prise de nourriture n'influence ni l'absorption ni les autres propriétés pharmacocinétiques du citalopram.

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

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

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

### Cimétidine

La cimétidine (inhibiteur puissant des CYP2D6, 3A4 et 1A2) a induit une augmentation modérée des taux moyens de citalopram à l'état d'équilibre. Il est conseillé d'être prudent en cas d'administration concomitante de citalopram et de cimétidine. Un ajustement de la dose peut s'avérer nécessaire.

L'administration concomitante d'escitalopram (l'énantiomère actif du citalopram) et d'oméprazole (un inhibiteur du CYP2C19), à une dose de 30 mg une fois par jour, a donné lieu à une augmentation modérée (environ 50 %) des concentrations plasmatiques d'escitalopram.

Par conséquent, la prudence est de rigueur lorsqu'on utilise simultanément des inhibiteurs du CYP2C19 (p. ex.: oméprazole, ésoméprazole, fluconazole, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidine) ou la cimétidine. En cas de traitement concomitant, une réduction de la posologie du citalopram peut s'avérer nécessaire, sur base de la surveillance des effets indésirables (voir rubrique 4.4).

Effets du citalopram sur d'autres médicaments L'escitalopram (l'énantiomère actif du citalopram) est un inhibiteur de l'enzyme CYP2D6.

Il est conseillé d'être prudent lorsqu'on administre simultanément l'escitalopram et des médicaments principalement métabolisés par cette enzyme et ayant un index thérapeutique étroit, comme p. ex. le flécaïnide, la propafénone et le métoprolol (en cas d'utilisation dans l'insuffisance cardiaque), ou certains médicaments agissant sur le SNC et principalement métabolisés par le CYP2D6, p. ex., des antidépresseurs tels que la désipramine, la clomipramine et la nortriptyline, ou des neuroleptiques tels que la rispéridone, la thioridazine et l'halopéridol. Une adaptation de la posologie peut s'avérer nécessaire.

### Métoprolol

L'administration concomitante de métoprolol induisait un doublement des taux plasmatiques de métoprolol, sans toutefois entraîner d'augmentation statistiquement significative des effets du métoprolol sur la pression sanguine et le rythme cardiaque.

Le citalopram et le déméthylcitalopram sont des inhibiteurs négligeables du CYP2C9, CYP2E1 et CYP3A4, et uniquement des inhibiteurs faibles du CYP1A2, CYP2C19 et CYP2D6 comparés aux autres ISRS établis comme inhibiteurs significatifs.

### Lévomepromazine, digoxine, carbamazépine

Aucune modification ou des modifications sans importance clinique ont donc été observées lorsque du citalopram a été administré avec des substrats du CYP1A2 (clozapine et théophylline), du CYP2C9 (warfarine), du CYP2C19 (imipramine and méphénytoïne), du CYP2D6 (spartéine, imipramine, amitriptyline, rispéridone) et du CYP3A4 (warfarine, carbamazépine (et ses métabolites carbamazépine époxyde) et triazolam).

On n'a observé aucune interaction pharmacocinétique entre le citalopram et la lévomépromazine ou la digoxine (indiquant que le citalopram n'a pas d'effet inducteur ni d'effet inhibiteur sur la P-glycoprotéine).

### Désipramine et imipramine

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

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

### Grossesse

Un grand nombre de données (plus de 2.500 grossesses exposées) indiquent l'absence de malformations dues à une toxicité fœtale/néonatale. Le citalopram peut donc être utilisé pendant la grossesse lorsque cliniquement nécessaire en tenant compte de tous les aspects mentionnés plus loin.

Si la mère a utilisé le citalopram pendant les derniers stades de la grossesse, particulièrement pendant le troisième trimestre, il faut surveiller le nouveau-né.

Pendant la grossesse, il faut éviter un arrêt brutal du traitement.

Chez les nouveau-nés de mères ayant utilisé un ISRS/ISRN pendant les derniers stades de la grossesse, les symptômes suivants peuvent également survenir : détresse respiratoire, cyanose, apnées, crises, instabilité de la température, difficultés d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremblements, nervosité, irritabilité, léthargie, pleurs continuels, somnolence et difficultés d'endormissement. Ces symptômes peuvent être dus à des effets sérotoninergiques ou correspondre à des symptômes de sevrage. Dans la majorité des cas, les complications débutent immédiatement ou peu après l'accouchement (< 24 heures).

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

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

#### Allaitement

De faibles quantités de citalopram s'éliminent dans le lait maternel. On estime que le nourrisson recevra environ 5% de la dose quotidienne liée au poids de la mère (en mg/kg). Aucun événement ou des événements mineurs seulement ont été observés chez les enfants. Cependant, l'information disponible est insuffisante pour pouvoir évaluer le risque pour l'enfant. La prudence est recommandée.

#### Fertilité

Les données animales ont démontré que le citalopram peut affecter la qualité du sperme (voir rubrique 5.3). Des cas rapportés chez l'homme utilisant certains ISRS ont mis en évidence que l'effet sur la qualité du sperme est réversible.

Jusqu'à présent, aucun impact sur la fécondité humaine n'a été observé.

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

Le citalopram a un effet mineur ou modéré sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les médicaments psychoactifs peuvent réduire la capacité de jugement et de réaction face aux urgences. Il faut informer les patients concernant ces effets et les avertir que ce médicament peut affecter leur aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables observés avec le citalopram sont généralement légers et transitoires. Ils surviennent fréquemment lors des premières une ou deux semaines du traitement et s'atténuent généralement ensuite. Les effets indésirables sont présentés selon la convention MedDRA en matière de fréquences.

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

Le tableau indique le pourcentage d'effets indésirables associés aux ISRS et/ou citalopram observés soit chez  $\geq 1\%$  des patients au cours d'études en double insu contrôlées par placebo, soit pendant la période de post-marketing. Les fréquences des effets indésirables sont définies de la manière suivante: très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>						Thrombocytopénie
<i>Affections du système immunitaire</i>						Hypersensibilité, réaction anaphylactique
<i>Affections endocriniennes</i>						Sécrétion inappropriée d'ADH, hyperprolactinémie.
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>		Diminution de l'appétit, diminution de l'appétit	Augmentation de l'appétit, augmentation du poids	Hyponatrémie		Hypokaliémie
<i>Affections psychiatriques</i>		Agitation, baisse de la libido, anxiété, nervosité, confusion, anorgasmie chez la femme, rêves anormaux	Agression, dépersonnalisation, hallucination, manie			Attaque de panique, bruxisme, impatience, tendance suicidaire, comportements suicidaires *
<i>Affections du système nerveux</i>	Somnolence, insomnie, céphalées,	Tremblements, paresthésies, étourdissements, troubles de l'attention	Syncope	Convulsion grand mal, dyskinésie, dysgueusie		Convulsions, syndrome sérotoninergique, syndrome extrapyramidal, acathisie, mouvements anormaux nt
<i>Affections oculaires</i>			Mydriase			Troubles visuels
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>		tinnitus				
<i>Affections cardiaques</i>			Bradycardie, tachycardie			Electrocardiogramme allongement du QT, arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointes
<i>Affections vasculaires</i>				Hémorragie		Hypotension orthostatique
<i>Affections respiratoires, thoraciques et</i>		Bâillements				épistaxis

<b>médiastinales</b>						
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Sécheresse buccale, nausées	Diarrhée, vomissements, constipation				Hémorragies gastro-intestinales (incluant des rectorragies)
<b>Affections hépatobiliaires</b>				Hépatite		Anormalités dans les tests de la fonction hépatique
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Hypersudation	Prurit	Urticaire, alopecie, rash, purpura, photosensibilité			Ecchymose, Angio-œdème
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Myalgie, arthralgie				
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			Rétention urinaire			
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>		Impuissance, troubles de l'éjaculation, absence d'éjaculation	Chez la femme: ménorragie			Galactorrhée, femmes: métorragie, Hémorragie du post-partum**, hommes: priapisme.
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Fatigue, pyrexie	œdème			

\* Des cas de pensées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant le traitement par citalopram peu 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 et 4.6).

#### Allongement de l'intervalle QT

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

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

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

L'arrêt du traitement par ISRS/ISRN (particulièrement en cas d'arrêt brutal) induit fréquemment la survenue de symptômes de sevrage. Les réactions suivantes ont été le plus fréquemment rapportées : vertiges, troubles sensoriels (incluant des paresthésies), troubles du sommeil (incluant une insomnie et des rêves intenses),

agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, confusion, sueurs, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels. Ces symptômes sont généralement légers à modérés. Ils sont également spontanément résolutifs. Cependant, chez certains patients, ils peuvent s'avérer sévères et/ou prolongés. Lorsque le traitement par citalopram n'est plus nécessaire, il est donc conseillé de réduire progressivement la dose (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation de 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 - [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).

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

## **4.9 Surdosage**

### Toxicité

Les données cliniques détaillées sur des surdosages de citalopram sont limitées et de nombreux cas impliquent des surdosages concomitants d'autres médicaments ou d'alcool. Des cas de surdosage avec issue fatale du citalopram seul ont été rapportés, mais la majorité des cas avec issue fatale ont impliqué des surdosages avec les médicaments concomitants.

### Symptômes

Les symptômes suivants ont été observés dans les surdosages rapportés pour le citalopram: convulsions, tachycardie, somnolence, allongement de l'intervalle QT, coma, vomissements, tremblements, hypotension, arrêt cardiaque, nausées, syndrome sérotoninergique, agitation, bradycardie, vertiges, bloc de branche, allongement du QRS, hypertension, mydriase, torsade de pointes, stupeur, sudation, cyanose, hyperventilation, et arythmies auriculaires et ventriculaires.

### Traitement

On ne connaît aucun antidote spécifique du citalopram. Le traitement doit être symptomatique et de soutien. Il faut envisager l'administration de charbon activé, d'un laxatif osmotique (tel que le sulfate de sodium) et l'application d'un lavage gastrique. Si le patient est inconscient, il faut l'intuber. Surveiller les signes vitaux.

Il est conseillé de surveiller l'ECG en cas de surdosage chez des patients ayant une insuffisance cardiaque congestive/des bradyarythmies, chez les patients utilisant simultanément des médicaments induisant un allongement de l'intervalle QT, ou chez les patients ayant des troubles du métabolisme, p. ex. une insuffisance hépatique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Antidépresseurs, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.  
Code ATC : N06AB04.

*Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques*

Lors d'un traitement de long terme, aucune tolérance à l'effet inhibiteur du citalopram sur la capture de la 5-HT ne survient.

L'effet antidépresseur est probablement lié à l'inhibition spécifique de la capture de la sérotonine au niveau des neurones cérébraux.

Au niveau des neurones, le citalopram n'exerce pratiquement aucun effet sur la capture de noradrénaline, de dopamine et d'acide gamma-aminobutyrique. Le citalopram ne présente aucune affinité ou qu'une très faible affinité pour les récepteurs cholinergiques, histaminergiques, et une variété de récepteurs adrénergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques.

Le citalopram est un dérivé bicyclique de l'isobenzofurane. Du point de vue chimique, il n'est pas apparenté aux antidépresseurs tricycliques et tétracycliques ni aux autres antidépresseurs disponibles. Les principaux métabolites du citalopram sont également des inhibiteurs sélectifs de la capture de la sérotonine, mais dans une moindre mesure. Les métabolites ne contribuent pas à l'effet antidépresseur global.

Au cours d'une étude contrôlée par placebo, réalisée en double aveugle et évaluant l'ECG chez des sujets sains, la variation de l'intervalle QTc (correction de Fridericia) par rapport à l'état initial était de 7,5 msec (IC à 90 % : 5,9-9,1) à la dose de 20 mg/jour et de 16,7 msec (IC à 90 % : 15,0-18,4) à la dose de 60 mg/jour (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 et 4.9).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Caractéristiques générales de la substance active

#### *Absorption*

Après une administration orale, le citalopram subit une absorption rapide : les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après environ 4 heures (1 à 7 heures). L'absorption est indépendante de la prise de nourriture. La biodisponibilité orale est d'environ 80 %.

#### *Distribution*

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

#### *Biotransformation*

Le citalopram est métabolisé en déméthylcitalopram, en didéméthylcitalopram, en citalopram-N-oxyde et en dérivé déaminé de l'acide propionique. Le dérivé de l'acide propionique est pharmacologiquement inactif. Le déméthylcitalopram, le didéméthylcitalopram et le citalopram-N-oxyde sont des inhibiteurs sélectifs de la capture de la sérotonine mais présentent une activité plus faible que la molécule mère.

La principale enzyme métabolique est le CYP2C19. Une certaine contribution du CYP3A4 et du CYP2D6 est également possible.

#### *Elimination*

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

L'état d'équilibre est atteint après 1 à 2 semaines. On a démontré l'existence d'une relation linéaire entre les taux plasmatiques à l'état d'équilibre et la dose administrée. Lorsqu'on administre une dose de 40 mg par jour, des concentrations plasmatiques moyennes d'environ 300 nmol/l sont atteintes. Il n'existe aucune relation claire entre les taux plasmatiques de citalopram et la réponse thérapeutique ou les effets indésirables.

### Caractéristiques des patients

#### *Personnes âgées (≥ 65 ans)*

Chez les personnes âgées, on a démontré des temps de demi-vie plus longs et des valeurs réduites de la clairance, suite à une réduction de la vitesse du métabolisme.

### *Insuffisance rénale*

Chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique, l'élimination du citalopram est plus lente. Le temps de demi-vie du citalopram et ses concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre pour une dose donnée sont environ deux fois plus élevés, par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale.

### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients ayant une altération légère à modérée de la fonction rénale, on a observé un temps de demi-vie plus long et une légère augmentation de l'exposition au citalopram. L'élimination du citalopram est plus lente, sans que cela n'exerce un effet important sur la pharmacocinétique du citalopram.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

Chez le rat, suite à une administration répétée, on a observé la survenue d'une phospholipidose au niveau de plusieurs organes. Cet effet était réversible à l'arrêt du traitement. Au cours d'études animales de long terme, réalisées avec de nombreux médicaments cationiques amphophiles, on a observé une accumulation de phospholipides. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas claire. Des études de toxicité sur les fonctions de reproduction réalisées chez le rat ont démontré des anomalies du squelette chez les descendants. Néanmoins, la fréquence des malformations n'augmentait pas. Ces effets peuvent être associés à l'activité pharmacologique du médicament, ou peuvent être la conséquence d'une toxicité maternelle. Des études péri- et postnatales ont révélé une réduction de la survie des descendants pendant la période d'allaitement. Le risque potentiel pour l'homme n'est pas connu.

Les données animales ont démontré que le citalopram réduit l'indice de fécondité et de grossesse, ainsi que le nombre d'implantations, et induit du sperme anormal à des expositions beaucoup plus supérieures à l'exposition observée chez l'homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau:

Mannitol  
Cellulose microcristalline  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage:

Hypromellose  
Macrogol 6000  
Dioxyde de titane (E171)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

Plaquette en PVC/PVDC/Al: 5 ans.

Pilulier en HDPE: 3 ans

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

Pas de précautions particulières de conservation.

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

Les comprimés de Citalopram EG 20 mg sont emballés dans des plaquettes en PVC/PVDC/Al, et sont disponibles en présentations de 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 et 100 comprimés par boîte, 100 x1 dose unitaire sous plaquette.

Pilulier en HDPE muni d'un opercule en LDPE à fermeture de sécurité et contenant 250, 500 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA  
Esplanade Heysel b22  
1020 Bruxelles

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

Plaquette: BE239513  
Pilulier: BE239522

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

Date de première autorisation: 22/07/2002  
Date de dernier renouvellement: 29/05/2008

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

Date d'approbation du texte: 06/2024.  
Date de mise à jour du texte: 04/2024.