

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cipramil 20 mg comprimés pelliculés
Cipramil 40 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cipramil 20 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé contient 20 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate).

Cipramil 40 mg/ml Solution à diluer pour perfusion
1 ml contient 40 mg de citalopram (sous forme de chlorhydrate)

Excipient à effet notoire:
23,1 mg de monohydrate de lactose par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés: comprimés ovales blancs, enrobés, sécables et marqués de "C" et "N" de chaque côté de la barre de cassure sur une face du comprimé.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Solution à diluer pour perfusion: Solution limpide et presque incolore

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Voie orale:
Episodes dépressifs majeurs.
Trouble panique avec ou sans agoraphobie.
Trouble obsessionnel compulsif

Voie intraveineuse:
Episodes dépressifs majeurs.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Voie orale

Episode dépressif majeur :

Comprimés: La posologie initiale est de 20 mg par jour (un comprimé de 20 mg). En fonction de la réponse thérapeutique individuelle et de la sévérité de la dépression, une augmentation pourra se faire après 2 semaines jusqu'à 40 mg (2 comprimés de 20 mg), dose maximale.

Durée du traitement

En général l'effet antidépresseur est obtenu après 2 à 4 semaines de traitement. Le traitement par antidépresseur est symptomatique et sera donc maintenu suffisamment longtemps; en général pendant 6 mois après le rétablissement afin d'éviter une rechute. En cas d'épisodes dépressifs récurrents, la durée du traitement d'entretien peut être prolongée jusqu'à un an et même plus afin d'éviter des rechutes d'épisodes dépressifs majeurs.

Trouble panique avec ou sans agoraphobie :

Comprimés: une posologie initiale de 10 mg par jour (½ comprimé de 20 mg) est recommandée au cours de la première semaine de traitement avant d'être augmentée à 20 mg par jour (1 comprimé de 20 mg). La dose optimale se situe en général entre 20 et 30 mg par jour (un à un comprimé et demi de 20 mg). En fonction de la réponse thérapeutique individuelle, la posologie pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 40 mg par jour (2 comprimés de 20 mg).

Durée du traitement

En cas de trouble panique, l'efficacité maximale du citalopram est atteinte après environ 3 mois de traitement. La réponse est maintenue lors de la poursuite du traitement.

Trouble obsessionnel-compulsif :

Comprimés: une dose initiale de 20 mg par jour est recommandée. Selon le jugement clinique, la dose peut être augmentée, si nécessaire, jusqu'à 40 mg par jour (2 comprimés de 20 mg), dose maximale.

Durée du traitement

Dans le traitement de TOC, un début d'effet thérapeutique est attendu après 2 à 4 semaines de traitement avec une amélioration progressive en fonction du temps.

Voie intraveineuse

Episode dépressif majeur :

Le traitement peut être instauré avec une perfusion pendant les 10 à 14 premiers jours. En fonction de la réponse thérapeutique individuelle et de la sévérité de la dépression, la dose initiale de 20 mg par jour peut être augmentée à 40 mg, dose maximale, en une seule administration. Après l'instauration du traitement par perfusion, le traitement doit être poursuivi par voie orale.

Durée du traitement

La durée d'un traitement par perfusion est en général de 10 à 14 jours. Ensuite le traitement devrait être poursuivi par voie orale.

Personnes âgées (> 65 ans)

Une posologie initiale correspondant à la moitié de la posologie usuelle recommandée doit être envisagée chez les personnes âgées, par exemple pour les comprimés 10 mg par jour (½ comprimé de 20 mg) à un maximum de 20 mg par jour (un comprimé de 20 mg).

Population pédiatrique

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

Insuffisance rénale

Aucune précaution particulière n'est à observer en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (CL_{cr} inférieure à 30 ml/min.).

Insuffisance hépatique

Une posologie initiale de 10 mg (½ comprimé de 20 mg) par jour est recommandée pendant les deux premières semaines de traitement chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère à modérée. En fonction de la réponse thérapeutique du patient, la posologie pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour. La prudence et une titration méticuleuse de la dose sont recommandées chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave (voir rubrique 5.2).

Les métaboliseurs lents CYP2C19

Chez les patients connus comme étant des métaboliseurs lents par l'isoenzyme CYP2C19, une posologie initiale de 10 mg par jour est recommandée pendant les deux premières semaines de traitement. En fonction de la réponse thérapeutique du patient, la posologie pourra être augmentée à un maximum de 20 mg par jour (voir rubrique 5.2).

Symptômes de discontinuation observés lors de l'arrêt du traitement

L'arrêt brutal doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par citalopram, la posologie sera réduite progressivement sur une période d'au moins une à deux semaines afin de diminuer le risque de symptômes de discontinuation lors de l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.4 et 4.8). Si des symptômes intolérables apparaissent après une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, le retour à la dose précédemment prescrite pourra être envisagé. Le médecin pourra ultérieurement continuer à réduire la dose, mais de façon plus progressive.

Mode d'administration

Les comprimés sont administrés en une prise journalière et peuvent être administrés à n'importe quel moment de la journée, indépendamment de la prise alimentaire.

La solution à diluer pour perfusion est administrée une fois par jour à n'importe quel moment de la journée. La solution concentrée pour perfusion contenant 40 mg/ml de citalopram, sera diluée dans 250 ml de soluté physiologique ou d'une solution de glucose à 5 %. Cette solution diluée sera administrée par perfusion à une vitesse d'au moins une heure par 20 mg. Une fois le soluté dilué, il sera utilisé dans les 6 heures. La solution concentrée pour perfusion ne peut être utilisée pour injection IV ou IM.

4.3 Contre-indications

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

Inhibiteurs de la MAO (inhibiteur de la monoamine oxydase)

Le citalopram ne doit pas être administré aux patients recevant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), y compris la sélégiline à une dose journalière supérieure à 10 mg/jour. Le citalopram ne doit pas être administré pendant 14 jours après l'arrêt d'un IMAO irréversible ou pendant le temps spécifié dans les mentions légales d'un IMAO réversible après l'arrêt de celui-ci.

Les IMAO ne doivent pas être administrés pendant sept jours après l'arrêt du citalopram.

Le citalopram est contre-indiqué en association avec le linézolide, sauf si des mesures sont prises pour une surveillance étroite et un contrôle de la tension artérielle (voir rubrique 4.5).

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

Le citalopram est contre-indiqué en association avec d'autres médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traitement des personnes âgées et des patients souffrant d'une insuffisance rénale et hépatique (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Cipramil ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Pendant les études cliniques, des comportements suicidaires (tentative de suicide et pensées suicidaires) et d'hostilité (principalement agression, comportement de révolte et colère) ont été observés plus fréquemment chez les enfants et les adolescents traités par antidépresseur que chez ceux ayant reçu un placebo. Si, basée sur une nécessité clinique, une décision est prise d'initier, malgré tout, un traitement, le patient devra être surveillé de près pour l'apparition de symptômes suicidaires. En plus, chez les enfants et les adolescents des données

à long terme concernant leur croissance, leur maturation et leur développement cognitif et comportemental sont manquantes.

Anxiété paradoxale

Certains patients souffrant de trouble panique peuvent présenter une exacerbation des troubles anxieux en début de traitement par antidépresseur. Cette réaction paradoxale s'estompe généralement au cours des 2 premières semaines de traitement. Il est conseillé de débiter le traitement à faible dose afin de réduire le risque de survenue de cet effet anxiogène (voir rubrique 4.2).

Hyponatrémie

De l'hyponatrémie, probablement due à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), a été rarement rapportée suite à l'usage des ISRS et a généralement disparu à l'arrêt du traitement. Les femmes âgées semblent être plus à risque.

Suicide / idées suicidaires ou détérioration de l'état clinique

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, voire d'automutilation et de suicide (comportements de type suicidaire). Ce risque persiste tant qu'une rémission significative n'est pas survenue. Comme une amélioration peut ne pas survenir durant les premières semaines de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à ce qu'une telle amélioration survienne. L'expérience clinique générale montre que le risque de suicide peut augmenter dans les premières phases de la guérison. D'autres pathologies, pour lesquelles le Cipramil 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 de comportements de type suicidaire, ou ceux présentant un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement, sont connus comme étant à plus grand risque d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide; ils devront dès lors faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse des essais cliniques contrôlés par placebo des médicaments antidépresseurs chez des patients adultes de moins de 25 ans atteints de troubles psychiatriques montre un risque accru de comportement suicidaire avec les antidépresseurs, en comparaison au placebo.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, doit accompagner le traitement médicamenteux, tout particulièrement au début de celui-ci, ainsi qu'après chaque changement de posologie. Les patients (et les personnes qui s'occupent de leurs soins) doivent être avisés de la nécessité de surveiller toute détérioration de l'état clinique, tout comportement ou idée suicidaire, de même que tout changement inhabituel de comportement, et de demander immédiatement un avis médical si de tels symptômes apparaissent.

Acathisie/instabilité psychomotrice

L'utilisation des ISRS/IRSN a été associée au développement d'acathisie, caractérisée par une agitation ressentie comme désagréable ou pénible et un besoin de bouger souvent, ainsi que par une impossibilité à rester assis ou debout tranquillement. Ces troubles surviennent le plus souvent au cours des toutes premières semaines du traitement. Augmenter la dose chez les patients ayant développé ces symptômes peut s'avérer délétère.

Manie

Les patients maniaco-dépressifs peuvent développer une phase maniaque. Au cas où le patient passerait en phase maniaque, le traitement par citalopram doit être arrêté.

Convulsions

L'apparition de convulsions est un risque potentiel avec tout antidépresseur.

L'administration de ce médicament doit être interrompue si le patient présente des convulsions pour la première fois ou si la fréquence des convulsions augmente. Les ISRS doivent être évités chez les patients présentant une épilepsie instable, et en cas d'épilepsie contrôlée, une surveillance étroite des patients est recommandée.

Diabète

Un traitement par ISRS chez les patients diabétiques peut perturber la glycémie (hypoglycémie ou hyperglycémie). Un ajustement posologique de l'insuline ou des antidiabétiques oraux peut s'avérer nécessaire.

Syndrome sérotoninergique

Dans de rares cas, le syndrome sérotoninergique a été rapporté pour des patients utilisant des ISRS. Une combinaison de symptômes comme de l'agitation, de tremblements, de myoclonie et d'hyperthermie peut indiquer la survenue de ce syndrome. Le traitement par citalopram doit être arrêté immédiatement et un traitement symptomatique doit être instauré.

Médicaments sérotoninergiques

Le citalopram ne doit pas être associé aux médicaments sérotoninergiques tels que les triptans (incluant le sumatriptan et l'oxitriptan), les opioïdes (incluant le tramadol) et le tryptophane.

Hémorragie

Une prolongation du temps de coagulation et des troubles hémorragiques tels qu'ecchymoses, des hémorragies gynécologiques, gastro-intestinaux, ainsi que d'autres hémorragies cutanées et des muqueuses ont été rapportés avec les ISRS. Les ISRS et IRSNA peuvent augmenter le risque d'hémorragie du post-partum (voir rubriques 4.6, 4.8). La prudence est donc recommandée chez les patients traités par ISRS et surtout en cas de traitement concomitant avec des principes actifs pouvant altérer la fonction plaquettaire et/ou pouvant augmenter le risque de saignements. Ceci est également valable pour les patients ayant des antécédents de saignements (voir rubrique 4.5).

E.C.T. (électroconvulsivothérapie)

En raison de manque de données cliniques sur l'administration d'un ISRS simultanément à une E.C.T., la prudence est recommandée (voir rubrique 4.5).

Millepertuis

La prise concomitante de ISRS et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut entraîner une augmentation de l'incidence des effets indésirables. Le citalopram ne sera donc pas associé à des préparations à base de millepertuis.

Symptômes de discontinuation observés lors de l'arrêt du traitement

L'apparition de symptômes lors de l'arrêt du traitement est fréquente, particulièrement si l'arrêt est brutal (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 survenue de symptômes liés à l'arrêt du traitement peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée du traitement, la posologie ainsi que la vitesse de réduction de dose. Sensations vertigineuses, perturbations sensorielles (incluant paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, confusion, transpiration, céphalées, diarrhées, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels sont les réactions les plus fréquemment rapportées. Généralement, ces symptômes sont d'intensités légères à modérées, cependant, chez certains patients ils peuvent être plus sévères.

Ils surviennent généralement durant les premiers jours suivant l'arrêt du traitement, cependant, de très rares cas ont été rapportés chez des patients qui avaient par inadvertance oublié une prise.

Généralement, ces symptômes sont passagers et s'estompent habituellement dans les 2 semaines, même si dans certains cas, ils peuvent être prolongés (2 ou 3 mois, voire plus). Il est par conséquent recommandé de diminuer progressivement les doses de citalopram sur une période de plusieurs semaines, voire plusieurs mois, selon les besoins du patient (voir « Symptômes de discontinuation observés lors de l'arrêt du traitement », 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.

Psychoses

Le traitement des patients psychotiques souffrant d'épisodes dépressifs peut entraîner une exacerbation des symptômes psychotiques.

Allongement de l'intervalle QT

Il a été montré que le citalopram induit un allongement dose-dépendant 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 des femmes, les patients présentant une hypokaliémie, un allongement de l'intervalle QT préexistant ou d'autres pathologies cardiaques. (Voir rubriques 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 et 5.1).

La prudence est recommandée chez les patients présentant une bradycardie significative, un infarctus aigu du myocarde récent ou souffrant d'insuffisance cardiaque non équilibrée.

Des anomalies électrolytiques telles qu'une hypokaliémie ou une hypomagnésémie augmentent le risque d'arythmie et doivent être corrigées avant de débiter tout traitement par le citalopram.

Si un patient présentant une pathologie cardiaque stabilisée est traité, un contrôle de l'électrocardiogramme (ECG) doit être envisagé avant de débiter le traitement.

Si des signes d'arythmie cardiaque apparaissent pendant le traitement par le citalopram, celui-ci doit être arrêté et un ECG doit être effectué.

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.

Excipients

Comprimés pelliculés :

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 20 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Les comprimés contiennent du monohydrate de 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.

Solution à diluer pour perfusion :

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

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

Interactions pharmacodynamiques

D'un point de vue pharmacodynamique, des syndromes sérotoninergiques ont été rapportés avec le citalopram, le moclobémide et la buspirone.

Combinaisons contre-indiquées

Inhibiteurs de la MAO

L'administration concomitante de citalopram et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) peut entraîner des effets indésirables sévères, y compris un 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 et 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. Quelques cas présentaient les caractéristiques d'un syndrome sérotoninergique.

Les symptômes d'une interaction avec un IMAO comprennent: l'hyperthermie, la rigidité, les myoclonies, l'instabilité du système végétatif avec une rapide modification des signes vitaux, une modification de l'état mental qui comprend: confusion, irritabilité et agitation extrême pouvant aller jusqu'au délire et au coma (voir rubrique 4.3).

Allongement de l'intervalle QT

Aucune étude pharmacocinétique et pharmacodynamique du citalopram associé à des traitements allongeant l'intervalle QT n'a été réalisée. Un effet cumulatif du citalopram et de ces traitements ne peut pas être exclu. Par conséquent, l'administration concomitante de citalopram et de traitements allongeant l'intervalle QT, tels que les antiarythmiques de classe IA et III, les antipsychotiques (exemple : dérivés de phénotiazine, pimozide, halopéridol), les antidépresseurs tricycliques, certains agents anti-microbiens (exemple : sparfloxacin, moxifloxacin, érythromycine IV, pentamidine, traitements antipaludiques en particulier l'halofantrine), certains antihistaminiques (astémizole, mizolastine), 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_{max} 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 QT_c 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.

Combinaisons requérant des précautions d'emploi

Sélégiline (inhibiteur sélectif de la MAO-B)

Une étude d'interaction pharmacocinétique/pharmacodynamique avec administration concomitante de citalopram (20 mg par jour) et sélégiline (10 mg par jour) (IMAO-B sélectif) n'a pas démontré d'interaction cliniquement significative. 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

Lors de l'utilisation concomitante du citalopram et du lithium dans les études cliniques, aucune interaction pharmacodynamique n'a été démontrée. Cependant, des cas d'effets renforcés ont été rapportés lors de l'administration d'ISRS en association avec le lithium ou le tryptophane. Pour cette raison, la prudence est de mise lors de l'utilisation concomitante du citalopram et ces médicaments. La surveillance des taux plasmatiques de lithium doit être poursuivie comme d'habitude.

L'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques p.ex. les opioïdes (incluant le tramadol) et les triptans (incluant le sumatriptan et l'oxitriptan) peut entraîner un renforcement des effets associés au 5-HT.

Tant que des informations complémentaires sont manquantes, l'utilisation de citalopram et des agonistes du 5-HT tels que le sumatriptan et autres triptans, n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Millepertuis

Une interaction dynamique entre les ISRS et la plante médicinale Millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent se produire, entraînant une augmentation de l'incidence d'effets indésirables (voir rubrique 4.4). Les interactions pharmacocinétiques n'ont pas été étudiées.

Hémorragie

La prudence est recommandée chez les patients en cas de traitement concomitant avec des anticoagulants oraux, des médicaments connus pour altérer la fonction plaquettaire (par exemple: les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique, le dipyridamole et le ticlopidine) ainsi que les médicaments qui augmentent le risque d'hémorragie (p.ex. antipsychotiques atypiques) (voir rubrique 4.4).

E.C.T. (électroconvulsivothérapie)

Il n'existe pas d'études cliniques investiguant le risque/bénéfice d'un traitement par électroconvulsivothérapie associé au citalopram (voir rubrique 4.4).

Alcool

Bien que les données obtenues lors d'études cliniques n'ont démontré aucune interaction pharmacodynamique entre le citalopram et l'alcool, la combinaison avec l'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 qui abaissent le seuil épileptogène

Les ISRS peuvent abaisser le seuil épileptogène. La prudence est recommandée lors de l'administration d'un traitement qui abaisse le seuil épileptogène (ex., les ISRS, les neuroleptiques (thioxanthènes et butyrophénones), la méfloquine, le bupropion et le tramadol).

Interactions pharmacocinétiques

La biotransformation du citalopram en déméthylcitalopram est réalisée par le biais du CYP2C19 (environ 38 %), le CYP3A4 (environ 31 %) et le CYP2D6 (environ 31 %), isozymes du système de cytochromes P450. Le citalopram étant métabolisé par plusieurs CYP signifie que l'inhibition de sa biotransformation est moins probable car l'inhibition d'une enzyme peut être compensée par une autre. Par conséquent, la co-administration de citalopram avec d'autres médicaments a un faible risque d'entraîner une interaction médicamenteuse pharmacocinétique.

Nourriture

Il n'y a pas d'information démontrant que la nourriture pourrait influencer la pharmacocinétique du citalopram.

Effets des autres médicaments sur la pharmacocinétique du citalopram

L'administration avec le kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP3A4) ne modifie pas la pharmacocinétique du citalopram.

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

La cimétidine (puissant inhibiteur des CYP2D6, 3A4 et 1A2) entraîne une augmentation modérée du taux moyen à l'équilibre de citalopram. La prudence est recommandée lorsque le citalopram est administré en association avec la cimétidine. Une adaptation posologique peut être nécessaire.

Il convient de faire preuve de prudence en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP2C19 (par exemple oméprazole, ésoméprazole, fluconazole, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidine) ou de cimétidine. Une diminution de la dose de citalopram peut s'avérer nécessaire en fonction de la surveillance des effets indésirables durant le traitement concomitant (voir rubrique 4.4).

Effets du citalopram sur d'autres médicaments

Au cours d'une étude d'interaction pharmacocinétique/pharmacodynamique chez des volontaires sains, l'administration concomitante de citalopram et de métoprolol (un substrat du CYP2D6) a montré un doublement des concentrations de métoprolol, mais sans augmentation statistiquement significative des effets du métoprolol sur la tension artérielle et le rythme cardiaque. La prudence est toutefois recommandée lors de l'administration concomitante de métoprolol et citalopram. Un ajustement de posologie peut être nécessaire.

Le citalopram et le déméthylcitalopram sont des inhibiteurs négligeables des CYP2C9, CYP2E1 et CYP3A4, et sont seulement faibles inhibiteurs des CYP1A2, CYP2C19 et CYP2D6 en comparaison aux autres ISRS, connus comme inhibiteurs significatifs.

Lévomépromazine, digoxine, carbamazépine

Aucune modification ou seulement des modifications mineures sans importance clinique ont été observées lors de l'administration de citalopram 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 l'époxyde de carbamazépine) et le triazolam).

Une étude d'interaction pharmacocinétique a démontré que le citalopram n'influence pas la pharmacocinétique de la lévopromazine et de la digoxine, signifiant que la glycoprotéine P n'est ni induit, ni inhibé par le citalopram.

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 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des données publiées chez la femme enceinte (plus de 2500 naissances exposées pendant la grossesse) ne montre pas de toxicité malformative fœto/néonatal. Cependant, le citalopram ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf s'il est clairement nécessaire et après avoir évalué le rapport bénéfice/risque. Le nouveau-né doit être surveillé si la mère a utilisé citalopram en fin de grossesse, particulièrement pendant le troisième trimestre. Un arrêt brutal du traitement doit être évité pendant la grossesse.

Avec certains ISRS utilisés jusqu'à une date proche de la naissance, ou jusqu'à la naissance, les effets suivants ont été rapportés chez le nouveau-né: détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, difficultés d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblement, irritabilité, léthargie, pleurs constants, somnolence, troubles du sommeil. Ils peuvent traduire soit la survenue d'effets sérotoninergiques, soit la survenue d'un sevrage. Dans la majorité des cas, les complications débutent immédiatement ou rapidement (< 24 heures) après l'accouchement.

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

Le citalopram est excrété dans le lait maternel. Il est estimé que l'enfant absorbera environ 5% de la dose reçue par la mère (en mg/kg). Les enfants allaités n'ont présenté aucun événement ou des événements mineurs. Cependant, les informations disponibles sont insuffisantes pour évaluer le risque chez l'enfant. La prudence est recommandée.

Fertilité

Les études animales ont montré que le citalopram peut affecter la qualité du sperme (voir rubrique 5.3). Des rapports de cas humains avec certains ISRS ont montré que l'effet sur la qualité du sperme est réversible. Un effet sur la fécondité humaine n'a pas été observé jusqu'à présent.

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

Le citalopram a une influence mineure ou modérée sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les médicaments psychoactifs peuvent réduire la capacité de jugement et la réaction aux situations d'urgence. Les patients doivent être informés de ces effets et alertés sur la possibilité d'altération de la capacité de conduite des véhicules et d'utilisation des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables observés durant le traitement par citalopram sont en général légers et transitoires et sont surtout notés durant la première voire les deux premières semaines du traitement et s'estompent par la suite.

Pour les effets indésirables suivants, il a été noté un effet dose-dépendant: augmentation de la transpiration, bouche sèche, insomnie, somnolence, diarrhée, nausées et fatigue.

Les effets indésirables rapportés pour le citalopram ou ISRS dans des études contrôlées, > 1% des patients, ou rapportés spontanément depuis la commercialisation. Les fréquences sont ainsi définies:

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Rare ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Très rare ($< 1/10.000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Terme préférée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, Réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Fréquence indéterminée	Sécrétion inappropriée d'ADH Hyperprolactinémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit, diminution du poids
	Peu fréquent	Augmentation de l'appétit, augmentation du poids
	Rare	Hyponatrémie
	Fréquence indéterminée	Hypokaliémie
Affections psychiatriques	Fréquent	Agitation, baisse de la libido, anxiété, nervosité, confusion, anorgasmie chez la femme, rêves anormaux
	Peu fréquent	Agression, dépersonnalisation, hallucinations, manie
	Fréquence indéterminée	Attaque de panique, bruxisme, impatience, tendance suicidaire, comportements suicidaires ¹
Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence, insomnie, maux de

		tête
	Fréquent	Tremblements, paresthésie, étourdissements, difficulté d'attention
	Peu fréquent	Syncope
	Rare	Convulsions type grand mal, dyskinésie, dysgueusie
	Fréquence indéterminée	Convulsions, syndrome sérotoninergique, syndrome extrapyramidal, acathisie, mouvements anormaux
Affections oculaires	Peu fréquent	Mydriase
	Fréquence indéterminée	Troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	Peu fréquent	Bradycardie, tachycardie
	Fréquence indéterminée	Electrocardiogramme allongement du QT, arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointes.
Affections vasculaires	Rare	Hémorragie
	Fréquence indéterminée	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Bâillements
	Peu fréquent	Epistaxis
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Sécheresse buccale, nausées
	Fréquent	Diarrhée, vomissements, constipation
	Fréquence indéterminée	Hémorragies gastro-intestinales (incluant des rectorragies)
Affections hépatobiliaires	Rare	Hépatite
	Fréquence indéterminée	Tests de la fonction hépatique anormaux
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Hypersudation
	Fréquent	Prurit
	Peu fréquent	Urticaire, alopecie, rash, purpura, photosensibilité
	Fréquence indéterminée	Ecchymoses, angioedème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgie, arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Chez l'homme: impuissance, troubles de l'éjaculation, absence d'éjaculation
	Peu fréquent	Chez la femme: ménorragie
	Fréquence indéterminée	Galactorrhée Chez la femme: métrorragie, hémorragie du post-partum ² Chez l'homme: priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue, pyrexie
	Peu fréquent	Œdème

Nombre de patients ayant reçu citalopram / placebo = 1346 / 545

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

²Cet 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 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).

Fracture

Des études épidémiologiques, réalisées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent une augmentation du risque de fractures osseuses chez les patients recevant des ISRS et des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme conduisant à l'augmentation de ce risque est inconnu.

Symptômes de discontinuation observés lors de l'arrêt du traitement

L'arrêt du traitement par citalopram (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à des symptômes de discontinuation. Etourdissements, troubles sensoriels (incluant paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves prégnants), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, confusion, transpiration, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels sont les réactions les plus fréquemment rapportées. Généralement, ces événements sont légers à modérés et sont limités; néanmoins, ils peuvent être plus sévères et/ou prolongés chez certains patients. Il est donc conseillé lorsqu'un traitement par citalopram n'est plus nécessaire, de diminuer progressivement les doses (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

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: 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

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Toxicité

Les données sur le surdosage de citalopram sont limitées et impliquent souvent un surdosage concomitant de plusieurs médicaments et/ou d'alcool. Des cas mortels de surdosage ont été rapportés avec le citalopram seul; la majorité des cas impliquait toutefois un surdosage concomitant de plusieurs médicaments.

Symptômes

Les symptômes suivants ont été rapportés en cas de surdosage avec le citalopram: convulsion, tachycardie, somnolence, allongement de l'intervalle QT, coma, vomissements, tremblements, hypotension, arrêt cardiaque, nausées, syndrome sérotoninergique, agitation, bradycardie, sensations vertigineuses, bloc de branche, allongement du complexe QRS, hypertension et mydriase, torsades de pointe, stupeur, sueurs, cyanose, hyperventilation, et arythmie auriculaire et ventriculaire.

Traitement

On ne connaît pas d'antidote spécifique du citalopram. Le traitement doit être symptomatique. L'administration de charbon activé, de laxatifs osmotiques (tels que le sulfate de sodium) et le lavage gastrique doivent être envisagés. Si la conscience est altérée le patient devra être intubé. La surveillance médicale portera sur les constantes vitales et sur la fonction cardiaque.

Un contrôle de l'électrocardiogramme est recommandé en cas de surdosage, chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive/bradyarythmie, chez les patients utilisant des traitements allongeant l'intervalle QT ou chez les patients présentant un trouble métabolique (par exemple: une insuffisance hépatique).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, Code ATC: N 06AB 04.

Mécanisme d'action

Des études biochimiques et comportementales ont montré que le citalopram est un inhibiteur puissant de la recapture de la sérotonine (5-HT). Le traitement à long terme n'induit pas d'accoutumance à l'inhibition de la recapture de la 5-HT.

Le citalopram est un inhibiteur très sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), n'ayant pas ou très peu d'activité inhibitrice sur la recapture ni de la noradrénaline, ni de la dopamine, ni de GABA. Le citalopram n'a pas ou très peu d'affinité pour un certain nombre de récepteurs incluant les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminergiques D₁ et D₂, α_1 - α_2 - et β -adrénergiques, histaminiques H₁, cholinergiques (muscariniques), ni pour les récepteurs aux benzodiazépines et aux opiacés. Les principaux métabolites du citalopram sont également des ISRS, mais moins puissants et moins sélectifs. Leur sélectivité est néanmoins plus élevée que celle de nombreux ISRS plus récents. Les métabolites ne contribuent pas à l'effet antidépresseur global.

Efficacité pharmacodynamique

La dépression de la phase REM du sommeil est considérée comme un facteur de prédiction de l'effet antidépresseur. Comme les antidépresseurs tricycliques, les autres ISRS et les inhibiteurs MAO, le citalopram inhibe la phase REM et accentue la phase « deep slow-wave sleep ».

Bien que le citalopram n'ait pas d'affinité pour les récepteurs opiacés, il renforce l'effet antinociceptif des analgésiques opiacés courants.

Dans une étude en double aveugle de l'ECG, contrôlée versus placebo, chez des sujets sains, la variation moyenne du QTc (en utilisant la formule de correction de Fridericia) par rapport à la valeur initiale et versus placebo a été de 7,5 msec (IC 90%: 5,9-9,1) à la posologie de 20 mg/jour et de 16,7 msec (90% CI 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

Absorption

L'absorption est presque totale et indépendante de la prise alimentaire (le temps moyen jusqu'à la concentration maximale (T_{max} moyen) est de 3 heures pour les comprimés). La biodisponibilité orale est d'environ 80%.

Distribution

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

Biotransformation

Le citalopram est métabolisé en métabolites actifs déméthylés et didéméthylés, citalopram-N-oxyde et un dérivé inactif de l'acide propionique désaminé. Les métabolites actifs sont également des ISRS, mais moins puissants que le citalopram.

Le citalopram inchangé est la substance prédominante dans le plasma. La biotransformation du citalopram en déméthylcitalopram fait intervenir principalement l'isoenzyme CYP2C19 (environ 38 %), CYP3A4 (environ 31 %) et CYP2D6 (environ 31 %).

Elimination

La demi-vie d'élimination ($t_{1/2\beta}$) est d'environ un jour et demi. La clairance plasmatique systémique (Cl_s) est d'environ 0,3 à 0,4 l/min et la clairance plasmatique orale (Cl_{oral}) est d'environ 0,4 l/min. Le citalopram est éliminé principalement par voie hépatique (85%) et le restant (15%) par voie rénale. 12 à 23% de la dose journalière est éliminée par voie urinaire sous forme inchangée. La clairance hépatique (résiduelle) est d'environ 0,3 l/min et la clairance rénale est d'environ 0,05 à 0,08 l/min.

Linéarité

La pharmacocinétique est linéaire. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont atteintes après 1 à 2 semaines environ. La concentration plasmatique moyenne à l'équilibre avec une dose journalière de 40 mg, est de 300 nmol/l (165 – 405 nmol/l).

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 souffrant d'une insuffisance hépatique. Le temps de demi-vie du citalopram est plus ou moins doublé et les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont également doublées par rapport à celles de patients ayant une fonction hépatique normale et recevant la même dose.

Insuffisance rénale

Le citalopram est éliminé plus lentement chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée sans que cela influence de manière importante la pharmacocinétique du citalopram. Des données pour le traitement des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine < 20 ml/min) ne sont pas disponibles à ce jour.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études animales ont montré que le citalopram, à une exposition bien au-delà de l'exposition humaine, induit une réduction de l'indice de fécondité et l'indice de grossesse, ainsi qu'une réduction en implantation et du sperme anormal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimés:

Noyau du comprimé:

Amidon de maïs

Monohydrate de lactose

Cellulose microcristalline

Copovidone

Glycérol (85%)

Croscarmellose sodique

Stéarate de magnésium

Enrobage:
Hypromellose 5
Macrogol 400
Dioxyde de titane (E171)

Solution à diluer pour perfusion:

Chlorure de sodium
Eau pour injection

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Comprimés pelliculés: 3 ans.

Solution à diluer pour perfusion: 3 ans. Une fois le soluté dilué pour perfusion i.v. préparé, il sera utilisé dans les 6 heures (voir rubriques 4.2 et 6.6).

6.4 Précautions particulières de conservation

Comprimés: Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation

Solution à diluer pour perfusion: conserver dans l'emballage extérieur d'origine et à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés pelliculés:

Plaquette: transparent; PVC/PVdC/Alu plaquettes dans une boîte en carton avec 28, 56 ou 98 comprimés et 28 ou 56 comprimés en dosage unitaire.

Solution à diluer pour perfusion:

Ampoules incolores (verre Type I) de 1 ml (\approx 40 mg): boîte de 10 ampoules.

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

Lundbeck s.a.
Stephanie Square Centre
Avenue Louise 65/11
1050 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Cipramil 20 mg comprimés pelliculés:

BE : BE151261

LU : 1997114272

- 28 comprimés pelliculés□: 0164065
- 56 comprimés pelliculés□: 0164079
- 98 comprimés pelliculés□: 0164082
- 28 comprimés pelliculés□ en dosage unitaire: 0246384
- 56 comprimés pelliculés□ en dosage unitaire: 0453927

Cipramil 40 mg/ml solution à diluer pour perfusion:

BE : BE151164

LU : 1997114274

- 10 ampoules : 0164129

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

Date de première autorisation : 18/05/1990

Date de dernier renouvellement : 09/12/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 01/2025