

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Escitalopram Grindeks 5 mg comprimés pelliculés
Escitalopram Grindeks 10 mg comprimés pelliculés
Escitalopram Grindeks 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

5 mg : Chaque comprimé pelliculé contient de l'oxalate d'escitalopram équivalent à 5 mg d'escitalopram.
10 mg : Chaque comprimé pelliculé contient de l'oxalate d'escitalopram équivalent à 10 mg d'escitalopram.
20 mg : Chaque comprimé pelliculé contient de l'oxalate d'escitalopram équivalent à 20 mg d'escitalopram.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Escitalopram Grindeks 5 mg : comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, rond, ayant un diamètre d'environ 6 mm, biconvexe.

Escitalopram Grindeks 10 mg : comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, ovale, mesurant environ 8 mm x 6 mm, biconvexe, portant sur une face l'inscription 1 et 0 de part et d'autre de la barre de cassure. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Escitalopram Grindeks 20 mg : comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, ovale, mesurant environ 12 mm x 7 mm, biconvexe, présentant une barre de cassure sur une face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement des épisodes dépressifs majeurs.
- Traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie.
- Traitement du trouble d'anxiété sociale (phobie sociale).
- Traitement du trouble anxieux généralisé.
- Traitement du trouble obsessionnel compulsif.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La sécurité des doses journalières de plus de 20 mg n'a pas été démontrée.

Épisodes dépressifs majeurs

La dose habituelle est de 10 mg une fois par jour. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée à un maximum de 20 mg par jour.

Généralement, un délai de 2 à 4 semaines est nécessaire pour obtenir l'effet antidépresseur. Après résolution des symptômes, un traitement d'au moins 6 mois est nécessaire pour la consolidation de la

réponse.

Trouble panique avec ou sans agoraphobie

Une dose initiale de 5 mg est recommandée au cours de la première semaine avant d'être augmentée à 10 mg par jour. La dose pourra être augmentée à un maximum de 20 mg par jour en fonction de la réponse individuelle du patient.

L'efficacité maximale est atteinte après environ 3 mois. Le traitement dure plusieurs mois.

Trouble d'anxiété sociale

La dose habituelle est de 10 mg une fois par jour. 2 à 4 semaines sont généralement nécessaires pour obtenir un soulagement des symptômes. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose pourra ensuite être diminuée à 5 mg ou augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour.

Le trouble d'anxiété sociale est une maladie chronique et un traitement de 12 semaines est recommandé pour consolider la réponse. Le traitement à long terme des patients répondeurs a été étudié pendant 6 mois et peut être envisagé pour chaque patient individuellement afin d'éviter les rechutes. Les bénéfices du traitement doivent être réévalués à intervalles réguliers.

Le trouble d'anxiété sociale est une terminologie diagnostique bien définie d'un trouble spécifique qui ne doit pas être confondu avec une timidité excessive. La pharmacothérapie est uniquement indiquée si le trouble perturbe les activités professionnelles et sociales de manière significative.

La place de ce traitement par rapport à la thérapie cognitivo-comportementale, n'a pas été évaluée. La pharmacothérapie fait partie d'une stratégie thérapeutique globale.

Trouble anxieux généralisé

La dose initiale est de 10 mg une fois par jour. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée à un maximum de 20 mg par jour.

Le traitement à long terme des répondeurs a été étudié pendant au moins 6 mois chez des patients recevant 20 mg par jour. Les bénéfices du traitement et la dose doivent être réévalués à intervalles réguliers (voir rubrique 5.1).

Trouble obsessionnel compulsif

La dose initiale est de 10 mg une fois par jour. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée à un maximum de 20 mg par jour.

Le TOC est une maladie chronique, les patients doivent être traités pendant une période suffisante pour s'assurer qu'ils n'ont plus de symptômes.

Les bénéfices du traitement et la dose doivent être réévalués à intervalles réguliers (voir rubrique 5.1).

Patients âgés (> 65 ans)

La dose initiale est de 5 mg une fois par jour. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée à 10 mg par jour (voir rubrique 5.2). L'efficacité de l'escitalopram dans le trouble d'anxiété sociale n'a pas été étudiée chez les patients âgés.

Population pédiatrique

Escitalopram Grindeks ne doit pas être utilisé pour le traitement des enfants et des adolescents âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.4).

Réduction de la fonction rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. La prudence est recommandée chez les patients présentant une réduction sévère de la fonction rénale (CL_{CR} inférieure à 30 ml/min) (voir rubrique 5.2).

Réduction de la fonction hépatique

Une dose initiale de 5 mg par jour est recommandée pendant les deux premières semaines chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée à 10 mg par jour. La prudence et une titration extrêmement méticuleuse de la dose sont recommandées chez les patients présentant une réduction sévère de la fonction hépatique (voir rubrique 5.2).

Métaboliseurs lents de CYP2C19

Chez les patients connus pour être des métaboliseurs lents de CYP2C19, une dose initiale de 5 mg par jour est recommandée pendant les deux premières semaines de traitement. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée à 10 mg par jour (voir rubrique 5.2).

Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement

L'arrêt brutal doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par escitalopram, la dose sera progressivement réduite sur une période d'au moins une à deux semaines afin de réduire le risque de symptômes de sevrage (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 posologie précédemment prescrite pourra être envisagé. Le médecin pourra ultérieurement continuer à réduire la dose, mais de façon plus progressive.

Mode d'administration

Escitalopram Grindeks comprimés pelliculés est administré en une dose journalière unique et peut être pris avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

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

Le traitement concomitant avec des inhibiteurs non sélectifs et irréversibles de la monoamine oxydase (inhibiteurs MAO) est contre-indiqué en raison du risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique, accompagné d'agitation, de tremblements, d'hyperthermie, etc. (voir rubrique 4.5).

L'association d'escitalopram avec des inhibiteurs MAO-A *réversibles* (p. ex. moclobémide) ou l'inhibiteur MAO *non-sélectif réversible* linézolide est contre-indiquée en raison du risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.5).

L'escitalopram est contre-indiqué chez les patients qui présentent un allongement de l'intervalle QT ou un syndrome de QT long congénital connu.

L'escitalopram 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

Les mises en garde spéciales et précautions d'emploi suivantes s'appliquent à la classe thérapeutique des ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine).

Population pédiatrique

Escitalopram Grindeks ne doit pas être utilisé pour le traitement des enfants et adolescents de moins de 18 ans. Dans les essais cliniques, les comportements suicidaires (tentative de suicide et pensées suicidaires) et l'hostilité (principalement agression, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés dans la population pédiatrique traitée par antidépresseurs que dans la population traitée par placebo. Si, sur la base d'un besoin clinique, une 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, pour la population pédiatrique, on ne dispose d'aucune donnée de

sécurité à long terme 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 d'anxiété au début du traitement par antidépresseurs. Cette réaction paradoxale s'estompe généralement en l'espace de deux semaines de traitement continu. Il est conseillé de débiter le traitement à faible dose afin de réduire le risque de survenue d'un effet anxiogène (voir rubrique 4.2).

Convulsions

L'escitalopram doit être arrêté si le patient présente des convulsions pour la première fois, ou si la fréquence des convulsions augmente (chez les patients chez qui l'épilepsie a déjà été diagnostiquée antérieurement) Les ISRS doivent être évités chez les patients qui présentent une épilepsie instable, et les patients dont l'épilepsie est contrôlée doivent être étroitement surveillés.

Manie

Les ISRS doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant des antécédents de manie/d'hypomanie. Les ISRS doivent être arrêtés chez tout patient entrant dans une phase maniaque.

Diabète

Chez les patients souffrant de diabète, le traitement par ISRS peut altérer la glycémie (hypoglycémie ou hyperglycémie). La posologie de l'insuline et/ou de l'hypoglycémiant oral peut devoir être ajustée.

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 ce qu'une rémission significative survienne. Puisqu'une amélioration peut ne pas se manifester au cours des premières semaines de traitement ou plus, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à ce qu'une telle amélioration apparaisse. Selon l'expérience clinique générale, le risque de suicide peut augmenter au cours des premiers stades de la récupération.

D'autres affections psychiatriques dans lesquelles Escitalopram Grindeks est prescrit peuvent également être associées à un risque accru d'événements liés au suicide. De plus, une comorbidité peut exister entre ces affections et le trouble dépressif majeur. Les mêmes précautions que celles prises lors du traitement de patients souffrant d'un trouble dépressif majeur devront donc être prises lors du traitement de patients présentant d'autres affections psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents d'événements liés au suicide, ou ceux exprimant un degré significatif d'idées suicidaires avant de débiter le traitement, sont connus pour présenter un risque plus élevé de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés par placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez les patients adultes présentant des troubles psychiatriques a mis en évidence une augmentation du risque de comportement suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport au placebo.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux présentant un risque élevé, doit être associée au traitement médicamenteux, surtout en début de traitement et après des changements de dose. Les patients (et les aidants des patients) doivent être avertis de la nécessité de surveiller tout signe d'aggravation clinique, de comportement ou pensées suicidaires et de changements inhabituels dans le comportement, et de demander immédiatement un avis médical si ces symptômes apparaissent.

Akathisie/agitation psychomotrice

L'utilisation des ISRS/IRSN a été associée au développement d'une akathisie, caractérisée par une agitation ressentie comme désagréable ou pénible et un besoin de bouger souvent, accompagnée d'une incapacité à rester assis ou debout immobile. Ces troubles surviennent le plus souvent au cours des toutes premières semaines de traitement. Chez les patients qui développent ces symptômes, une augmentation de la dose peut être préjudiciable.

Hyponatrémie

Une hyponatrémie, probablement due à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), a été rarement rapportée avec l'utilisation d'ISRS ; elle disparaît généralement à l'arrêt du traitement. La prudence est de rigueur chez les patients à risque, comme les sujets âgés ou les patients souffrant de cirrhose ou en cas d'utilisation en association avec d'autres médicaments pouvant provoquer une hyponatrémie.

Hémorragie

Des anomalies hémorragiques cutanées, telles qu'ecchymoses et purpura, ont été rapportées avec les ISRS. Les ISRS/IRSNA peuvent augmenter le risque d'hémorragie du post-partum (voir rubriques 4.6 et 4.8). La prudence est recommandée chez les patients qui prennent des ISRS, en particulier en cas d'utilisation concomitante avec des anticoagulants oraux, des médicaments connus pour altérer la fonction plaquettaire (p. ex. les antipsychotiques atypiques et les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'acide acétylsalicylique et les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la ticlopidine et le dipyridamole) et chez les patients dont la tendance aux hémorragies est connue.

ECT (électroconvulsivothérapie)

L'expérience clinique est limitée sur l'administration simultanée des ISRS et d'une ECT, la prudence est donc recommandée.

Syndrome sérotoninergique

La prudence est recommandée si l'escitalopram est utilisé conjointement à des médicaments ayant des effets sérotoninergiques comme les triptans (dont le sumatriptan), les opioïdes (dont le tramadol) et le tryptophane.

Dans de rares cas, le syndrome sérotoninergique a été rapporté chez des patients qui utilisaient des ISRS en association avec des médicaments sérotoninergiques. Une combinaison de symptômes, tels qu'agitation, tremblements, myoclonie et hyperthermie, peut indiquer le développement de cette affection. Si elle survient, le traitement avec l'ISRS et le médicament sérotoninergique doit être arrêté immédiatement et un traitement symptomatique doit être mis en place.

Millepertuis

La prise concomitante d'ISRS et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut entraîner une augmentation de l'incidence des effets indésirables (voir rubrique 4.5).

Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement

L'apparition de symptômes de sevrage au moment de l'arrêt du traitement est fréquente, particulièrement si l'arrêt est brutal (voir rubrique 4.8). Dans les essais cliniques, les effets indésirables observés au moment de l'arrêt du traitement sont survenus chez approximativement 25 % des patients traités par escitalopram et 15 % des patients sous placebo.

Le risque de symptômes de sevrage peut dépendre de plusieurs facteurs, notamment la durée et la dose du traitement, et la vitesse de réduction de la dose. Les étourdissements, les perturbations sensorielles (y compris paresthésies et sensations de choc électrique), les troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), l'agitation ou l'anxiété, les nausées et/ou vomissements, les tremblements, une confusion, des sueurs, des maux de tête, une diarrhée, des palpitations, une instabilité émotionnelle, une irritabilité et des troubles visuels sont les réactions les plus fréquemment rapportées. Généralement ces symptômes sont d'intensité légère à modérée. Cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères. Ils surviennent habituellement dans les tout premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais, dans de très rares cas, ces symptômes ont été rapportés chez des patients ayant, par inadvertance, oublié une dose.

Ces symptômes sont généralement spontanément résolutifs et ils disparaissent habituellement dans les 2 semaines, même si, chez certains patients, ils peuvent durer plus longtemps (2 à 3 mois ou plus). Il est donc conseillé de réduire progressivement l'escitalopram et d'arrêter le traitement, sur une période de plusieurs semaines ou mois, selon les besoins du patient (voir « Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt du traitement », rubrique 4.2).

Dysfonctionnement sexuel

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)/inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN) peuvent provoquer des symptômes de dysfonctionnement sexuel (voir rubrique 4.8). Des cas de dysfonctionnement sexuel de longue durée dont les symptômes ont persisté malgré l'arrêt du traitement par ISRS/IRSN ont été rapportés.

Maladie coronarienne

L'expérience clinique étant limitée, la prudence est recommandée chez les patients souffrant d'une maladie coronarienne (voir rubrique 5.3).

Allongement de l'intervalle QT

Il s'est avéré que l'escitalopram 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 ou 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).

La prudence est recommandée chez les patients qui ont une bradycardie significative, ou chez les patients qui présentent 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 escitalopram.

Si le traitement concerne des patients ayant une maladie cardiaque stable, il faut envisager un ECG de contrôle avant de débiter le traitement.

Si des signes d'arythmies cardiaques surviennent pendant le traitement par escitalopram, le traitement doit être arrêté et un ECG effectué.

Glaucome à angle fermé

Les ISRS, y compris l'escitalopram, peuvent avoir un effet sur la taille de la pupille et entraîner une mydriase. Cet effet mydriatique a la capacité de rétrécir l'angle oculaire et d'entraîner une augmentation de la pression intraoculaire et un glaucome à angle fermé, en particulier chez les patients prédisposés. L'escitalopram doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou des antécédents de glaucome.

Excipients

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'interactions

Interactions pharmacodynamiques

Associations contre-indiquées :

IMAO non sélectifs irréversibles

Des cas de réactions sévères ont été rapportés chez des patients recevant un ISRS en association avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectif irréversible et chez des patients ayant récemment arrêté un traitement par ISRS et ayant débuté un traitement par un tel IMAO (voir rubrique 4.3). Dans quelques cas, le patient a développé un syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.8).

L'escitalopram est contre-indiqué en association avec les IMAO non sélectifs irréversibles.

L'escitalopram peut commencer 14 jours après l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible. Au moins 7 jours doivent s'écouler entre l'arrêt de l'escitalopram et le début d'un traitement par IMAO non sélectif irréversible.

Inhibiteur de la MAO-A sélectif réversible (moclobémide)

En raison du risque de syndrome sérotoninergique, l'association d'escitalopram avec un inhibiteur MAO-A, tel que le moclobémide, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Si cette association s'avère nécessaire, le traitement doit commencer aux doses les plus faibles recommandées et la surveillance clinique doit être renforcée.

Inhibiteur MAO non sélectif, réversible (linézolide)

L'antibiotique linézolide est un inhibiteur MAO non-sélectif, réversible, il ne doit pas être donné aux patients traités par escitalopram. Si cette association s'avère nécessaire, elle doit être administrée aux doses les plus faibles et sous surveillance clinique étroite (voir rubrique 4.3).

Inhibiteur MAO-B sélectif, irréversible (sélégiline)

En cas d'association avec la sélégiline (inhibiteur MAO-B irréversible) la prudence est de rigueur en raison du risque de développement du syndrome sérotoninergique. Des doses de sélégiline allant jusqu'à 10 mg par jour ont été administrées sans danger en association avec du citalopram racémique.

Allongement de l'intervalle QT

Aucune étude pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'escitalopram associé à d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT n'a été réalisée. Il est impossible d'exclure l'existence d'un effet additif de l'escitalopram et de ces médicaments. Par conséquent, l'administration concomitante d'escitalopram avec des médicaments qui allongent 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 antipaludéen, en particulier halofantrine), certains antihistaminiques (astémizole, mizolastine), est contre-indiquée.

Associations requérant des précautions d'emploi

Médicaments sérotoninergiques

L'administration conjointe de médicaments sérotoninergiques, par exemple des opioïdes (notamment le tramadol) et des triptans (notamment le sumatriptan), peut conduire à un syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.4).

Médicaments abaissant le seuil épileptogène

Les ISRS peuvent abaisser le seuil épileptogène. Il convient d'être prudent lors d'une utilisation simultanée concomitante d'autres médicaments pouvant abaisser le seuil épileptogène (p. ex. antidépresseurs [tricycliques, ISRS], neuroleptiques [phénothiazines, thioxanthènes et butyrophénones], méfloquine, bupropion et tramadol).

Lithium, tryptophane

Des cas d'augmentation des effets a été rapportés lors de l'administration concomitante d'ISRS avec du lithium ou du tryptophane. La prudence est donc de rigueur lors d'une utilisation concomitante d'ISRS avec ces médicaments.

Millepertuis

La prise concomitante d'ISRS et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut entraîner une augmentation de l'incidence des effets indésirables (voir rubrique 4.4).

Hémorragie

Il peut y avoir une altération des effets anticoagulants lorsque l'escitalopram est associé à des anticoagulants oraux. Chez les patients qui reçoivent un traitement par anticoagulant oral, la coagulation doit être surveillée attentivement au début ou à l'arrêt du traitement par escitalopram (voir rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peut augmenter la tendance aux saignements (voir rubrique 4.4).

Alcool

Aucune interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique entre l'escitalopram et l'alcool n'est attendue. Toutefois, comme pour les autres médicaments psychotropes, l'association avec l'alcool est déconseillée.

Médicaments induisant une hypokaliémie/hypomagnésémie

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

Interactions pharmacocinétiques

Influence des autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'escitalopram

Le métabolisme de l'escitalopram est médié par le CYP2C1. Le CYP3A4 et le CYP2D6 peuvent également y contribuer, bien que dans une moindre mesure. Le métabolisme du métabolite majeur S-DCT (escitalopram déméthylé) semble être partiellement catalysé par le CYP2D6.

L'administration concomitante de l'escitalopram avec l'oméprazole 30 mg une fois par jour (un inhibiteur du CYP2C19) a entraîné une augmentation modérée (approximativement 50 %) de la concentration plasmatique de l'escitalopram.

L'administration concomitante de l'escitalopram avec la cimétidine 400 mg deux fois par jour (un inhibiteur général modérément puissant de l'enzyme) a entraîné une augmentation modérée (approximativement 70 %) de la concentration plasmatique de l'escitalopram. Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsque l'on administre conjointement de l'escitalopram et de la cimétidine. Un ajustement de la dose peut se révéler nécessaire.

La prudence est donc recommandée lors d'une association avec des inhibiteurs du CYP2C19 (p. ex. oméprazole, ésoméprazole, fluconazole, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidine) ou de la cimétidine. Une diminution de la dose d'escitalopram peut être nécessaire selon les effets indésirables observés lors de l'administration concomitante (voir rubrique 4.4).

Influence de l'escitalopram sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

L'escitalopram est un inhibiteur de l'enzyme CYP2D6. La prudence est recommandée lors de l'administration conjointe de l'escitalopram avec des médicaments qui sont principalement métabolisés par cette enzyme et qui ont un indice thérapeutique étroit, p. ex. le flécaïnide, le propafénone et le métoprolol (quand il est utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque), ou certains médicaments agissant sur le SNC qui sont principalement métabolisés par le CYP2D6, p. ex. les antidépresseurs tels que la désipramine, la clomipramine et la nortriptyline ou les antipsychotiques tels que le rispéridone, la thioridazine et l'halopéridol. Un ajustement de la dose peut se révéler nécessaire.

L'administration concomitante avec la désipramine ou le métoprolol a entraîné dans les deux cas un doublement de la concentration plasmatique de ces 2 substrats du CYP2D6.

Des études *in vitro* ont montré que l'escitalopram peut également entraîner une faible inhibition du CYP2C19. La prudence est recommandée lors de l'utilisation concomitante de médicaments métabolisés par le CYP2C19.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Concernant l'escitalopram, il n'existe que des données cliniques limitées sur les grossesses exposées. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur reproduction (voir rubrique 5.3). Escitalopram Grindeks ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que cela ne soit clairement nécessaire et seulement après une évaluation approfondie du risque/bénéfice.

Le nouveau-né doit être surveillé si l'utilisation d'Escitalopram Grindeks par la mère continue en fin de grossesse, particulièrement au cours du troisième trimestre. Un arrêt brutal doit être évité pendant la grossesse.

Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né après utilisation des ISRS/IRSN par la mère en fin de grossesse : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, difficultés à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, nervosité, irritabilité, léthargie, pleurs constants, somnolence et difficultés à dormir. Ces symptômes peuvent être dus soit à des effets sérotoninergiques soit à des symptômes de sevrage. Dans la majorité des cas, les complications débutent immédiatement ou rapidement (< 24 heures) après l'accouchement.

Selon les données épidémiologiques, l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier à la fin de celle-ci, peut augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né (HPPN). Le risque observé était de 5 cas pour 1 000 grossesses environ. Dans la population générale, on relève 1 à 2 cas d'HPPN pour 1 000 grossesses.

Des données observationnelles indiquent un risque accru (moins de 2 fois supérieur) d'hémorragie du post-partum après une exposition aux ISRS/IRSN dans le mois précédant l'accouchement (voir rubriques 4.4, 4.8).

Allaitement

On s'attend à ce que l'escitalopram soit excrété dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Fertilité

Les données menées chez l'animal ont montré que le citalopram peut affecter la qualité du sperme (voir rubrique 5.3). Des cas rapportés chez l'homme traité par certains ISRS ont montré qu'un effet sur la qualité du sperme est réversible. Jusqu'à présent, aucun impact n'a été observé sur la fertilité chez l'homme.

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

Bien qu'on ait montré que l'escitalopram n'a pas d'influence sur la fonction intellectuelle ou la performance psychomotrice, tout médicament psychoactif peut altérer le jugement ou les aptitudes. Les patients doivent être mis en garde contre le risque potentiel d'une influence sur leur aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont les plus fréquents durant la première ou la deuxième semaine de traitement, et ils diminuent en général en intensité et fréquence avec la poursuite du traitement.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables connus pour les ISRS et également rapportés pour l'escitalopram dans des études cliniques contrôlées par placebo ou rapportés spontanément après la commercialisation, sont repris ci-dessous par classes de systèmes d'organes et par fréquence.

Les fréquences sont issues des études cliniques ; elles n'ont pas été corrigées comparativement au placebo. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie
Affections du système	Rare	Réaction anaphylactique

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
immunitaire		
Affections endocriniennes	Fréquence indéterminée	Sécrétion inappropriée d'ADH
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Perte d'appétit, augmentation de l'appétit, gain de poids
	Peu fréquent	Perte de poids
	Fréquence indéterminée	Hyponatrémie, anorexie ¹
Affections psychiatriques	Fréquent	Anxiété, nervosité, rêves anormaux, diminution de la libido Chez la femme : anorgasmie
	Peu fréquent	Bruxisme, agitation, nervosité, crises de panique, état confusionnel
	Rare	Agressivité, dépersonnalisation, hallucinations
	Fréquence indéterminée	Manie, idées suicidaires, comportement suicidaire ²
Affections du système nerveux	Très fréquent	Mal de tête
	Fréquent	Insomnie, somnolence, sensations vertigineuses, paresthésie, tremblements
	Peu fréquent	Troubles du goût, troubles du sommeil, syncope
	Rare	Syndrome sérotoninergique
	Fréquence indéterminée	Dyskinésie, troubles des mouvements, convulsions, agitation psychomotrice/akathisie ²
Affections oculaires	Peu fréquent	Mydriase, troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	Peu fréquent	Tachycardie
	Rare	Bradycardie
	Fréquence indéterminée	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, arythmie ventriculaire, y compris torsade de pointes
Affections vasculaires	Fréquence indéterminée	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Sinusite, bâillements
	Peu fréquent	Épistaxis
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Diarrhée, constipation, vomissements, sécheresse buccale
	Peu fréquent	Hémorragies gastro-intestinales (y compris hémorragie rectale)
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée	Hépatite, test de la fonction hépatique anormal
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Augmentation de la transpiration
	Peu fréquent	Urticaire, alopecie, éruption cutanée, prurit
	Fréquence indéterminée	Ecchymose, angio-œdèmes
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent	Arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée	Rétention urinaire

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Chez l'homme : troubles de l'éjaculation, impuissance
	Peu fréquent	Chez la femme : métrorragie, ménorragie
	Fréquence indéterminée	Galactorrhée Chez l'homme : priapisme Hémorragie du post-partum*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue, pyrexie
	Peu fréquent	Œdème

¹Ces effets indésirables ont été rapportés pour la classe thérapeutique des ISRS.

²Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant le traitement par escitalopram ou peu après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

³Cet événement a été rapporté pour la classe thérapeutique des ISRS/IRSN (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Allongement 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 ou un allongement préexistant de l'intervalle QT ou d'autres maladies cardiaques (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 et 5.1).

Effets de classe

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

Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement

L'arrêt des ISRS/IRSN (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à des symptômes de sevrage. Les étourdissements, les perturbations sensorielles (y compris paresthésies et sensations de choc électrique), les troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), l'agitation ou l'anxiété, les nausées et/ou vomissements, les tremblements, une confusion, des sueurs, des maux de tête, une diarrhée, des palpitations, une instabilité émotionnelle, une irritabilité et des troubles visuels sont les réactions les plus fréquemment rapportées. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés et spontanément résolutifs, mais, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Par conséquent, lorsque le traitement par escitalopram n'est plus nécessaire, un arrêt graduel est conseillé en diminuant progressivement 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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 BRUXELLES Madou

Site internet: www.notifierunefetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Toxicité

Les données cliniques sur le surdosage d'escitalopram sont limitées et de nombreux cas impliquent un surdosage concomitant d'autres médicaments. Dans la majorité des cas, les symptômes rapportés ont été légers ou nuls. Des cas mortels de surdosage d'escitalopram ont rarement été rapportés avec l'escitalopram seul ; la majorité des cas impliquait un surdosage de médicaments concomitants. Des

doses d'escitalopram seul comprises entre 400 et 800 mg ont été ingérées sans aucun symptôme sévère.

Symptômes

Les symptômes observés dans les cas de surdosage qui ont été rapportés avec l'escitalopram sont principalement liés au système nerveux central (allant de vertiges, tremblements et agitation à de rares cas de syndrome sérotoninergique, convulsions et coma), au système gastro-intestinal (nausées/vomissements) et au système cardiovasculaire (hypotension, tachycardie, allongement de l'intervalle QT et arythmies) et aux conditions hydro/électrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie).

Prise en charge

Il n'y a pas d'antidote spécifique. Établir et maintenir une voie aérienne dégagée, assurer une oxygénation et fonction respiratoire adéquates. Le lavage gastrique et l'utilisation de charbon actif doivent être envisagés. Un lavage gastrique doit être réalisé dès que possible après l'ingestion orale. Une surveillance cardiaque et des signes vitaux est recommandée, ainsi que des mesures symptomatiques de soutien générales.

Une surveillance par ECG est recommandée en cas de surdosage chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque congestive/de bradyarythmies, chez les patients utilisant conjointement des médicaments induisant un allongement de l'intervalle QT ou chez les patients ayant des troubles du métabolisme, p. ex. une insuffisance hépatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antidépresseurs, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.
Code ATC : N06AB10

Mécanisme d'action

L'escitalopram est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (5-HT) ayant une haute affinité pour le site de liaison principal. Il se lie également à un site allostérique sur le transporteur de sérotonine, avec une affinité 1000 fois plus faible.

L'escitalopram n'a pas ou a peu d'affinité pour un certain nombre de récepteurs incluant les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ et D₂, α_1 -, α_2 -, et β -adrénergiques, histaminiques H₁, cholinergiques (muscariniques) et les récepteurs aux benzodiazépines et aux opiacés.

L'inhibition de la recapture de 5-HT est le seul mécanisme d'action susceptible d'expliquer les effets pharmacologiques et cliniques de l'escitalopram.

Effets pharmacodynamiques

Au cours d'une étude en double aveugle, contrôlée par placebo et évaluant l'ECG chez des sujets sains, le changement dans l'intervalle QTc (correction de Fridericia) par rapport à l'état initial était de 4,3 msec (IC à 90 % : 2,2 ; 6,4) à la dose de 10 mg/jour et de 10,7 msec (IC à 90 % : 8,6 ; 12,8) à la dose supratherapeutique de 30 mg/jour (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 et 4.9).

Efficacité clinique

Épisodes dépressifs majeurs

L'escitalopram s'est révélé efficace dans le traitement aigu des épisodes dépressifs majeurs dans trois des quatre études à court terme (8 semaines), contrôlées par placebo et en double-aveugle. Dans une étude de prévention des rechutes à long terme, 274 patients qui avaient répondu au cours de la phase initiale de traitement en ouvert de 8 semaines avec l'escitalopram 10 ou 20 mg/jour ont été randomisés afin de poursuivre l'escitalopram pendant 36 semaines à la même dose ou avec le placebo. Dans cette étude, les patients qui ont continué à recevoir de l'escitalopram ont bénéficié d'une période sans

rechute beaucoup plus longue pendant ces 36 semaines ultérieures que ceux qui avaient reçu le placebo.

Trouble d'anxiété sociale

L'escitalopram était efficace, tant dans trois études à court terme (12 semaines) que dans une étude de 6 mois de prévention des rechutes chez des patients répondeurs. Une étude de détermination des doses de 24 semaines a démontré l'efficacité de l'escitalopram 5, 10 et 20 mg.

Trouble anxieux généralisé

L'escitalopram, à des doses de 10 et 20 mg/jour, s'est révélé efficace dans quatre études sur quatre contrôlées par placebo.

Les données regroupées de trois études ayant une conception similaire, incluant 421 patients traités par escitalopram et 419 patients traités par placebo, montrent qu'il y avait respectivement 47,5 % et 28,9 % de patients répondeurs et 37,1 % et 20,8 % de patients en rémission. Un effet maintenu a été observé dès la Semaine 1.

Le maintien de l'efficacité de l'escitalopram 20 mg/jour a été démontré dans une étude randomisée de 24 à 76 semaines comprenant 373 patients ayant répondu à un traitement initial en ouvert de 12 semaines.

Trouble obsessionnel compulsif

Dans une étude clinique randomisée, en double-aveugle, l'escitalopram à 20 mg par jour s'est séparé du placebo pour le score total Y-BLOCS après 12 semaines. Après 24 semaines, tant l'escitalopram à 10 mg/jour que l'escitalopram à 20 mg/jour se sont montrés supérieurs au placebo.

La prévention de la rechute a été démontrée pour l'escitalopram à 10 mg et à 20 mg/jour chez les patients qui avaient répondu à l'escitalopram lors d'une période en ouvert de 16 semaines et qui étaient entrés dans une étude de 24 semaines, randomisée, en double-aveugle et contrôlée par placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption est quasi totale et indépendante de la prise de nourriture. (Le délai moyen jusqu'à la concentration maximale (T_{max} moyen) est de 4 heures après des doses multiples). Comme avec le citalopram racémique, la biodisponibilité absolue de l'escitalopram devrait être d'environ 80 %.

Distribution

Le volume de distribution apparent (V_{d,β}/F) après administration orale est de 12 à 26 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 80 % pour l'escitalopram et ses principaux métabolites.

Biotransformation

L'escitalopram est métabolisé par le foie en métabolites déméthylé et didéméthylé. Ils sont tous les deux pharmacologiquement actifs. D'autre part, l'azote peut être transformé en oxyde pour former le métabolite N-oxyde. La substance mère et les métabolites sont partiellement excrétés sous forme glucuroconjuguée. À doses multiples, les concentrations moyennes en métabolites déméthylé et didéméthylé sont généralement de 28-31 % et de moins de 5 % de la concentration en escitalopram, respectivement. La biotransformation de l'escitalopram en métabolite déméthylé se fait principalement par l'intermédiaire du CYP2C19. Il est possible qu'il y ait une contribution des enzymes CYP3A4 et CYP2D6.

Élimination

La demi-vie d'élimination (t_{1/2β}) après des doses multiples est d'environ 30 heures et la clairance plasmatique orale (Cl_{oral}) est d'environ 0,6 l/min. Les métabolites majeurs ont une demi-vie significativement plus longue. L'escitalopram et ses métabolites majeurs sont supposés être éliminés par voie hépatique (métabolique) et rénale, la majeure partie de la dose étant éliminée par voie urinaire sous forme de métabolites.

Linéarité

La pharmacocinétique est linéaire. L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en 1 semaine environ. Des concentrations moyennes à l'état d'équilibre de 50 nmol/l (fourchette de 20 à 125 nmol/l) sont atteintes pour une dose journalière de 10 mg.

Patients âgés (> 65 ans)

L'escitalopram semble être éliminé plus lentement chez les sujets âgés que chez les sujets plus jeunes. L'exposition systémique (ASC) est d'environ 50 % plus élevée chez les sujets âgés en comparaison des jeunes volontaires sains (voir rubrique 4.2).

Réduction de la fonction hépatique

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée (critères de Child-Pugh A et B), la demi-vie de l'escitalopram était environ deux fois plus longue et l'exposition environ 60 % plus élevée que chez les sujets ayant une fonction hépatique normale (voir rubrique 4.2).

Réduction de la fonction rénale

Une demi-vie plus longue et une augmentation mineure de l'exposition ont été observées avec le citalopram racémique chez les patients dont la fonction rénale était réduite (CL_{cr} 10–53 ml/min). Les concentrations plasmatiques des métabolites n'ont pas été étudiées, mais elles peuvent être élevées (voir rubrique 4.2).

Polymorphisme

Il a été observé que les métaboliseurs lents du CYP2C19 ont une concentration plasmatique d'escitalopram deux fois plus élevée que les métaboliseurs rapides. Aucune modification significative de l'exposition n'a été observée chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune batterie d'études précliniques conventionnelles complètes n'a été menée avec l'escitalopram puisque les études toxicocinétiques et toxicologiques qui ont été réalisées chez le rat avec l'escitalopram et le citalopram montraient un profil similaire. De ce fait, toutes les informations sur le citalopram peuvent être extrapolées à l'escitalopram.

Dans des études toxicologiques comparatives chez le rat, l'escitalopram et le citalopram ont provoqué une toxicité cardiaque, y compris une insuffisance cardiaque congestive, après quelques semaines de traitement, à des doses entraînant une toxicité générale. La cardiotoxicité semblait être liée aux pics de concentrations plasmatiques plutôt qu'aux expositions systémiques (ASC). Les pics de concentrations plasmatiques, auxquels aucun effet n'était associé, étaient (8 fois) plus élevés que ceux atteints lors de l'utilisation clinique, alors que l'ASC pour l'escitalopram était seulement 3 à 4 fois plus élevée que l'exposition atteinte lors de l'utilisation clinique. Pour le citalopram, les valeurs de l'ASC pour le S-énantiomère étaient 6 à 7 fois plus élevées que l'exposition atteinte lors de l'utilisation clinique. Ce résultat est probablement lié à une influence excessive sur les amines biogènes, c.-à-d. secondaire aux effets pharmacologiques primaires, qui entraîne des effets hémodynamiques (diminution du débit coronarien) et une ischémie. Cependant, le mécanisme exact de la cardiotoxicité chez le rat n'est pas clair. L'expérience clinique avec le citalopram, et l'expérience avec l'escitalopram dans les essais cliniques, ne montrent pas de corrélation clinique avec ces résultats.

Une augmentation de la teneur en phospholipides dans certains tissus a été observée, par exemple dans les poumons, les épидидymes et le foie, après un traitement prolongé par escitalopram et citalopram chez le rat. Ces teneurs dans les épидидymes et dans le foie ont été observées à des expositions similaires à celles chez l'homme. Cet effet est réversible après l'arrêt du traitement. L'accumulation de phospholipides (phospholipidose) chez l'animal a été observée en association avec de nombreux médicaments cationiques amphophiles. La pertinence de ce phénomène pour l'homme n'est pas connue.

Lors d'études de toxicité au cours du développement qui ont été menées chez le rat, des effets embryotoxiques (réduction du poids fœtal et retards réversibles de l'ossification) ont été observés à une exposition, en termes d'ASC, excédant l'exposition atteinte pendant l'utilisation clinique. Aucune augmentation de la fréquence de malformations n'a été observée. Une étude pré- et post-natale a montré une survie réduite au cours de la période d'allaitement à des expositions, en termes d'ASC, excédant l'exposition atteinte pendant l'utilisation clinique.

Les données relevées chez l'animal ont démontré que le citalopram induit une réduction de l'indice de fécondité et de grossesse, du nombre d'implantations et induit du sperme anormal à des expositions de loin supérieures à l'exposition observée chez l'homme. Parmi les données relevées chez l'animal, aucune n'est disponible pour l'escitalopram à ce sujet.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline (E460)

Croscarmellose sodique (E468)

Hypromellose (E464)

Talc (553b)

Silice colloïdale anhydre (E551)

Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Hypromellose (E464)

Macrogol

Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PE/PVdC//Alu ou plaquettes en OPA/Alu/PVC//Alu contenant 14, 28, 30, 56, 98 ou 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lettonie
Tel: +371 67083205
E-mail: grindeks@grindeks.lv

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

5 mg : OPA/Alu/PVC//Alu : BE661800
5 mg : PVC/PE/PVdC//Alu : BE661799
10 mg : OPA/Alu/PVC//Alu : BE661802
10 mg : PVC/PE/PVdC//Alu : BE661801
20 mg : OPA/Alu/PVC//Alu : BE661804
20 mg : PVC/PE/PVdC//Alu : BE661803

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

Date de première autorisation : 25/09/2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 07/2023

Date d'approbation : 09/2023