

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CTP 30^{MD}

Comprimés de citalopram

30 mg de citalopram sous forme de bromhydrate de citalopram

USP

Antidépresseur

Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.
6790 Century Ave., Suite 100
Mississauga (Ontario)
L5N 2V8
Canada

Date de révision :
2 mars 2017

N° de contrôle : 202164

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	29
SURDOSAGE	32
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	33
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	35
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	35
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	36
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	36
ESSAIS CLINIQUES	37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	39
TOXICOLOGIE	43
RÉFÉRENCES	47
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	51

Pr CTP 30^{MD}

Comprimés de citalopram USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de 30 mg	Amidon de maïs, cellulose microcristalline, crospovidone, lactose monohydraté, povidone et stéarate de magnésium. L'enrobage pelliculé contient du dioxyde de titane, de l'hypromellose, du lactose monohydraté et du polyéthylène glycol.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

CTP 30 (bromhydrate de citalopram) est indiqué pour :

- le soulagement des symptômes de la dépression.

Le taux de rechute était significativement plus bas chez les patients recevant du citalopram que chez les patients recevant un placebo dans le cadre de deux études contrôlées par placebo qui ont été réalisées sur une période de 24 semaines chez des patients qui avaient répondu à 6 ou 8 semaines de traitement aigu par le citalopram (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**).

Néanmoins, le médecin qui opte pour un traitement prolongé par CTP 30 doit périodiquement réévaluer l'intérêt du traitement à long terme chez son patient.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Chez les patients âgés, on doit administrer des doses plus faibles et une dose maximale inférieure (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Gériatrie** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie**).

Pédiatrie (< 18 ans) :

CTP 30 n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association possible à des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation**).

CONTRE-INDICATIONS

Patients ayant une hypersensibilité au bromhydrate de citalopram ou à l'un des ingrédients du médicament ou à l'un des composants du contenant. Pour une liste complète des ingrédients et composants, consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

INHIBITEURS DE LA MONOAMINE-OXYDASE

Des réactions graves ont été signalées chez des patients traités en concomitance par un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) et un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou le moclobémide, un IMAO réversible (RIMA [*Reversible Inhibitor of Monoamine Oxidase*]), de même que chez des patients qui avaient récemment mis fin à un traitement par un ISRS et qui venaient d'amorcer un traitement par un IMAO (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Avec l'administration concomitante d'un ISRS et d'un IMAO, on a rapporté des réactions graves, parfois mortelles, notamment : hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome avec risque de fluctuations des signes vitaux, et altération de l'état mental, y compris une agitation extrême évoluant vers le délire et le coma. Dans certains cas, les symptômes étaient évocateurs d'un syndrome sérotoninergique.

Par conséquent, il ne faut pas utiliser CTP 30 en association avec un IMAO ni dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO (y compris le linézolide, un antibiotique qui est un IMAO non sélectif réversible, et le bleu de méthylène, qui est un IMAO). De même, il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'arrêt d'un traitement par CTP 30 et le début d'un traitement par un IMAO.

PIMOZIDE

Le citalopram ne doit pas être administré en concomitance avec le pimozide, un antipsychotique, car les résultats d'une étude clinique contrôlée indiquent que la co-administration de ces deux agents est associée à un risque accru d'allongement de l'intervalle QTc par rapport au pimozide administré seul. Cette interaction pharmacodynamique apparente est survenue en l'absence d'une interaction pharmacocinétique cliniquement significative; on ignore le mécanisme en cause (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT

Le citalopram est contre-indiqué chez les patients ayant un allongement connu de l'intervalle QT ou un syndrome du QT long congénital (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament après la commercialisation; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; SURDOSAGE**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

ASSOCIATION POSSIBLE À DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION

Pédiatrie : Données d'essais cliniques contrôlés par placebo

- De récentes analyses des bases de données des essais cliniques contrôlés par placebo portant sur les ISRS et d'autres antidépresseurs de nouvelle génération laissent penser que l'utilisation de ces agents chez des patients de moins de 18 ans pourrait être associée à des modifications comportementales et émotionnelles, y compris un risque accru d'idées et de comportements suicidaires par rapport au placebo.
- Les faibles dénominateurs de la base de données sur les essais cliniques de même que la variabilité des taux relatifs au placebo empêchent de tirer des conclusions fiables quant au profil d'innocuité relatif de ces médicaments.

Adultes et enfants : données supplémentaires

- Dans le cadre d'essais cliniques et de rapports de pharmacovigilance sur les ISRS et d'autres antidépresseurs de nouvelle génération (lesquels essais englobaient à la fois des enfants et des adultes) on a rapporté de graves effets indésirables de type « agitation », couplés à des actes d'automutilation et à des comportements agressifs à l'égard d'autrui. Ces effets indésirables de type agitation sont les suivants : akathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, agressivité et dépersonnalisation. Dans certains cas, ces effets sont apparus plusieurs semaines après le début du traitement.
- Il est conseillé de suivre rigoureusement l'état clinique du patient, quel que soit son âge, afin de déceler l'apparition d'idées suicidaires ou d'un autre indice du risque de comportement suicidaire. Cette surveillance inclut également les changements comportementaux et émotionnels de type « agitation ».

Une méta-analyse réalisée par la Food And Drug Administration (FDA) à partir des résultats d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur des antidépresseurs et menés chez des adultes âgés de 18 à 24 ans atteints de troubles psychiatriques a révélé que les antidépresseurs étaient associés à un risque accru de comportements suicidaires comparativement au placebo.

Symptômes de retrait

Il NE faut PAS arrêter abruptement le traitement par CTP 30 en raison du risque de survenue de symptômes de retrait. Lorsque le médecin décide de mettre fin au traitement par un ISRS ou un autre antidépresseur de nouvelle génération, on recommande une baisse graduelle de la dose par opposition à un arrêt soudain du traitement.

Abandon du traitement par CTP 30

Des symptômes sont souvent ressentis après l'arrêt du traitement, surtout si l'arrêt est soudain (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables suivant l'abandon du traitement [ou une diminution de la dose]**).

L'abandon du traitement requiert la surveillance des symptômes du patient qui peuvent parfois être associés au retrait du médicament. Le risque de symptômes de retrait peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée du traitement, la dose et la vitesse de diminution de la dose. Les réactions suivantes ont été les plus souvent rapportées : étourdissements, troubles sensoriels (dont la paresthésie), troubles du sommeil (dont l'insomnie et des rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements et céphalées.

En général, ces symptômes sont légers ou modérés; chez certains patients, ils peuvent toutefois être d'intensité importante. Ils se produisent habituellement dans les premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais de tels symptômes ont, dans de très rares cas, été signalés chez des patients qui avaient involontairement omis une dose.

En général, ces symptômes disparaissent spontanément et se résolvent habituellement en l'espace de 2 semaines, mais peuvent se prolonger (pendant de 2 à 3 mois ou plus) chez certaines personnes.

Il est donc recommandé de diminuer progressivement la dose de citalopram sur une période de plusieurs semaines ou mois pour mettre fin au traitement, selon les besoins du patient (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Abandon du traitement par CTP 30**).

Si des symptômes intolérables surviennent à la suite de la diminution de la dose ou de l'abandon du traitement, un ajustement posologique doit être effectué en fonction de la réponse clinique du patient (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables suivant l'abandon du traitement [ou une diminution de la dose]** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Abandon du traitement par CTP 30**).

Traitement par le citalopram durant la grossesse – Effets sur les nouveau-nés

Au cours des études sur la reproduction chez les animaux, le citalopram a produit des effets néfastes sur le développement embryonnaire/fœtal et postnatal, y compris des effets tératogènes, lorsqu'il a été administré à des doses supérieures aux doses thérapeutiques chez l'être humain (voir **TOXICOLOGIE, Toxicité pour la reproduction**). Il n'y a pas eu d'études rigoureuses et bien contrôlées chez des femmes enceintes; par conséquent, le citalopram ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels pour la patiente justifient le risque pour le fœtus.

Des rapports faits après la commercialisation du produit indiquent que certains nouveau-nés exposés à des ISRS et à d'autres antidépresseurs à la fin du troisième trimestre de la grossesse ont subi des complications qui ont nécessité une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par gavage. Ces complications peuvent survenir immédiatement après l'accouchement. Lorsqu'on administre le citalopram à une patiente enceinte pendant son troisième trimestre, le médecin doit soupeser soigneusement les risques et les bienfaits possibles du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**; et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Interférence avec la fonction cognitive et motrice

Lors d'études réalisées auprès de volontaires en bonne santé, l'administration de doses de 40 mg/jour de citalopram n'a pas altéré la fonction cognitive ni le rendement psychomoteur. Cependant, les médicaments psychotropes peuvent altérer le jugement, la pensée ou les capacités motrices. Il faut donc déconseiller aux patients de conduire un véhicule ou de manipuler de la machinerie dangereuse jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que CTP 30 n'entraîne pas d'effets négatifs à cet égard.

Risque de fractures osseuses

Des études épidémiologiques font état d'un risque accru de fractures osseuses après l'exposition à certains antidépresseurs, notamment les ISRS et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine/noradrénaline (IRSN). Le mécanisme en cause dans ce risque est inconnu. Le risque semble plus élevé dans les premières phases du traitement, mais des risques augmentés de façon significative ont aussi été observés à des phases ultérieures du traitement. La possibilité d'une fracture doit être considérée dans les soins offerts aux patients traités par CTP 30. Les patients âgés et les patients présentant d'importants facteurs de risque de fractures doivent être avertis des effets indésirables possibles qui accroissent le risque de chutes, tels que des étourdissements et une hypotension orthostatique, en particulier lorsque le traitement est instauré, mais aussi peu après son arrêt. Des données préliminaires tirées d'études d'observation montrent qu'il existe un lien entre les ISRS/IRSN et une faible densité minérale osseuse chez les hommes et les femmes plus âgés. Tant que l'on n'aura pas d'autres données, on ne peut exclure un possible effet sur la densité minérale osseuse avec un traitement à long terme par des ISRS/IRSN, dont le citalopram, ce qui peut être une source potentielle d'inquiétude pour les patients qui sont atteints d'ostéoporose ou qui ont des facteurs de risque majeurs de fractures osseuses.

Les PRÉCAUTIONS additionnelles ci-dessous sont énumérées par ordre alphabétique.

Carcinogénèse et mutagenèse

Pour les données chez les animaux, consulter la section PARTIE II : TOXICOLOGIE.

Cardiovasculaire

Patients atteints d'une maladie cardiaque

L'administration de citalopram n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique chez les patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'une maladie cardiaque instable. En général, les patients présentant de tels diagnostics sont exclus des essais cliniques précédant la commercialisation du médicament.

Lors d'essais cliniques, le citalopram a entraîné une diminution faible, mais statistiquement significative de la fréquence cardiaque (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, ECG**). En conséquence, il faut faire preuve de prudence lors de l'initiation du traitement par le citalopram chez les patients dont la fréquence cardiaque est déjà lente.

Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes

Le citalopram peut causer un allongement proportionnel à la dose de l'intervalle QT (voir **CONTRE-INDICATIONS; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament après la commercialisation; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; SURDOSAGE**).

Des cas de torsade de pointes, de fibrillation ventriculaire, d'arrêt cardiaque et de mort subite ont été signalés après la commercialisation du citalopram. Une torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire polymorphe. En général, le risque de torsade de pointes augmente selon l'importance de l'allongement de l'intervalle QT/QTc produit par le médicament. Une torsade de pointes peut être asymptomatique ou se manifester par des étourdissements, des palpitations, une syncope ou des convulsions. Si elle est prolongée, une torsade de pointes peut entraîner une fibrillation ventriculaire et la mort subite de cause cardiaque.

Une étude croisée à double insu avec répartition aléatoire contre placebo et agent de référence actif a été menée chez des sujets en santé (n = 119) en vue d'évaluer les effets du citalopram à 20 mg/jour et à 60 mg/jour sur les intervalles mesurés sur l'électrocardiogramme (ECG) (intervalle QTcNi corrigé individuellement) lors d'une administration selon un schéma à doses multiples croissantes (20 mg/jour pendant 9 jours, 40 mg/jour pendant 4 jours, 60 mg/jour pendant 9 jours). Les différences maximales moyennes (limites supérieures de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 %) par rapport au placebo ont été de 8,5 (10,8) et de 18,5 (21,0) millisecondes (ms) pour les doses de 20 mg/jour et de 60 mg/jour de citalopram, respectivement. Les effets de la dose de 40 mg/jour n'ont pas été étudiés, mais ont une valeur prévue d'environ 13 ms (estimation basée sur l'intervalle QTcNi).

- Le citalopram ne doit pas être administré à une dose supérieure à 40 mg/jour.
- CTP 30 ne doit pas être administré aux patients qui sont des métaboliseurs lents pour l'isoenzyme CYP 2C19 ni aux patients traités en concomitance par la cimétidine ou un autre inhibiteur de l'isoenzyme CYP 2C19.
- Il faut corriger l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie avant d'instaurer le traitement et mesurer périodiquement les taux de potassium et de magnésium.
- Une surveillance par ECG est recommandée chez les patients qui ont des facteurs de risque de torsades de pointes, tels qu'une insuffisance cardiaque congestive, un infarctus du myocarde récent ou des bradyarythmies, ou chez les patients qui prennent en concomitance des médicaments allongeant l'intervalle QT ou chez les patients qui présentent une altération du métabolisme (p. ex., insuffisance hépatique).

Système endocrinien et métabolisme

Patients diabétiques

L'utilisation du citalopram n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique chez les patients diabétiques puisque cette affection constituait un critère d'exclusion. Bien que 13 patients aient reçu de l'insuline pendant les études, ce nombre était trop faible pour déterminer si le citalopram modifiait la réponse à l'insuline. De rares cas d'hypoglycémie ont été signalés. Le traitement par un ISRS chez les patients atteints de diabète peut causer des troubles de l'équilibre glycémique

(hypoglycémie et hyperglycémie). CTP 30 doit être utilisé avec prudence chez les diabétiques qui prennent de l'insuline ou d'autres agents antidiabétiques.

Hématologie

Saignements anormaux

Les ISRS et les IRSN, y compris CTP 30, peuvent augmenter le risque de saignements en provoquant une agrégation plaquettaire anormale. L'utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique (AAS), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine et d'autres anticoagulants peut accroître ce risque. Des rapports de cas et des études épidémiologiques (de type cas-témoin et de cohortes) ont démontré l'existence d'un lien entre l'utilisation de médicaments qui entravent le recaptage de la sérotonine et la survenue de saignements gastro-intestinaux. Les saignements liés aux ISRS et aux IRSN allaient d'ecchymoses, d'hématomes, d'épistaxis et de pétéchies à des hémorragies potentiellement mortelles. Les patients doivent être mis en garde contre le risque de saignements associé à l'utilisation concomitante de CTP 30 et d'AINS, d'AAS ou d'autres médicaments ayant des effets sur la coagulation (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Il faut faire preuve de prudence chez les patients ayant des antécédents de troubles hémorragiques ou d'affections prédisposantes (p. ex., thrombocytopenie).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique, on a observé une réduction significative de la clairance de même qu'une augmentation significative des concentrations plasmatiques et de la demi-vie d'élimination du citalopram (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états particuliers, Insuffisance hépatique**). Par conséquent, en présence d'insuffisance hépatique, on recommande d'utiliser CTP 30 avec prudence et de diminuer la dose maximale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique**).

Neurologie

Troubles convulsifs

Le citalopram n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique chez les patients souffrant de troubles convulsifs, puisque ces patients étaient exclus des études cliniques durant la période précédant la commercialisation du citalopram. Lors d'essais cliniques, des crises convulsives sont survenues chez 0,25 % des patients traités par le citalopram et chez 0,23 % des patients recevant le placebo. Comme c'est le cas pour les autres antidépresseurs, CTP 30 doit être administré avec prudence aux patients ayant des antécédents de crises convulsives. L'apparition de crises convulsives commande l'arrêt du traitement chez tout patient.

Effets du type syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques

Dans de rares cas, des effets du type syndrome sérotoninergique ou un syndrome malin des neuroleptiques ont été associés à un traitement par des ISRS, dont le citalopram, surtout lorsque ceux-ci étaient administrés en concomitance avec d'autres médicaments sérotoninergiques et/ou neuroleptiques. Comme ces syndromes peuvent donner lieu à des affections potentiellement mortelles, le traitement par CTP 30 doit être cessé si de tels effets (caractérisés par des groupes de symptômes tels qu'hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, altération de l'état mental y compris une confusion, une irritabilité, une agitation extrême évoluant vers le délire et le coma) se produisent et un traitement symptomatique de soutien doit être instauré. CTP 30 ne doit pas être administré en association avec des IMAO ni avec des précurseurs de la sérotonine (tels que le L-tryptophane et l'oxitriptan) et doit être utilisé avec prudence en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, tramadol, millepertuis) en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir

CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments sérotoninergiques, Triptans).

Ophthalmologie

Glaucome à angle fermé

À l'instar d'autres antidépresseurs, CTP 30 peut causer une mydriase pouvant déclencher un glaucome aigu à angle fermé chez le patient dont les angles oculaires sont étroits. Les fournisseurs de soins de santé doivent donc aviser les patients qu'ils doivent obtenir immédiatement une attention médicale si une douleur oculaire, des changements visuels ou de l'œdème et des rougeurs oculaires ou périoculaires surviennent.

Psychiatrie

Suicide

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements liés au suicide). Ce risque persiste jusqu'à l'obtention d'une rémission notable. Comme il peut ne pas y avoir d'amélioration durant les premières semaines ou plus de traitement, les patients doivent être suivis de près jusqu'à ce que leur état s'améliore. D'après l'expérience clinique générale, le risque de suicide peut augmenter pendant les premières phases du rétablissement. C'est pourquoi les patients à risque élevé doivent être surveillés étroitement tout au long du traitement par CTP 30 et on doit envisager la possibilité de devoir hospitaliser ces patients. Afin de minimiser le risque de surdosage, on doit prescrire la plus faible quantité de CTP 30 pour la bonne prise en charge du patient.

D'autres affections psychiatriques que l'on traite par le citalopram peuvent également être associées à un risque accru d'événements liés au suicide. De plus, ces affections peuvent coexister avec un trouble dépressif majeur. Les précautions à observer lors du traitement chez les patients atteints d'un trouble dépressif majeur doivent donc aussi s'appliquer aux patients atteints d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents d'événements liés au suicide, ou des idées suicidaires importantes avant le début du traitement, sont plus sujets aux idées suicidaires ou aux tentatives de suicide et doivent être surveillés de près pendant le traitement. En outre, il est possible que le risque de comportement suicidaire soit accru chez les jeunes adultes.

Les patients (et les personnes qui prennent soin des patients) doivent être avertis qu'il faut être à l'affût de tels événements et consulter immédiatement un médecin si ces symptômes apparaissent.

(voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association possible à des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation**).

Activation d'accès maniaques ou hypomaniaques

Lors d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur le citalopram, dont certains incluaient des patients atteints d'un trouble bipolaire, on a signalé des accès maniaques ou hypomaniaques chez 0,1 % des 1027 patients traités par le citalopram, comparativement à aucun des 426 patients recevant un placebo. On a aussi rapporté l'activation d'accès maniaques ou hypomaniaques chez une faible proportion de patients souffrant de troubles affectifs majeurs recevant d'autres antidépresseurs commercialisés. Il faut cesser le traitement par CTP 30 si un patient entre dans une phase maniaque.

Comme tous les médicaments qui traitent efficacement la dépression, CTP 30 doit être administré avec prudence aux patients ayant des antécédents d'accès maniaques. Un épisode dépressif majeur peut être la première manifestation d'un trouble bipolaire. Le risque d'accès maniaque peut être accru chez les patients ayant un trouble bipolaire qui sont traités par des antidépresseurs en monothérapie. Par conséquent, il faut décider d'amorcer un traitement symptomatique de la dépression seulement après avoir rigoureusement évalué les patients pour déterminer s'ils risquent de présenter un trouble bipolaire.

Électroconvulsivothérapie (ECT)

L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation concomitante de citalopram et de l'ECT n'ont pas été étudiées, de sorte que la prudence est recommandée.

Rénal

Hyponatrémie

L'hyponatrémie et le syndrome d'antidiurèse inappropriée (SIAHD [*Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone*]) ont été classés comme des effets indésirables rares lors de l'utilisation du citalopram ou d'autres ISRS. La majorité de ces cas sont survenus chez des personnes âgées et certains, chez des patients sous diurétiques ou déjà hypovolémiques. Les patientes âgées, en particulier, semblent constituer un groupe à risque.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Vu l'absence de données quant aux effets du citalopram sur les paramètres

pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques en présence d'une altération grave de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min), CTP 30 doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Populations particulières

Fertilité masculine :

Les données obtenues chez les animaux ont montré que le citalopram peut altérer la qualité des spermatozoïdes (voir **TOXICOLOGIE, Fertilité**). Les rapports de cas chez l'humain portant sur certains ISRS ont révélé que l'effet sur la qualité des spermatozoïdes est réversible. On n'a pas observé d'effet sur la fertilité humaine.

Femmes enceintes :

L'innocuité du citalopram au cours de la grossesse n'a pas été établie. Par conséquent, CTP 30 ne doit pas être administré pendant la grossesse à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits escomptés pour la patiente l'emportent largement sur les risques éventuels pour le fœtus.

Complications après une exposition aux ISRS à la fin du troisième trimestre de la grossesse :

Des rapports faits après la commercialisation du produit indiquent que certains nouveau-nés exposés à des ISRS, tels le citalopram et d'autres antidépresseurs, à la fin du troisième trimestre ont subi des complications qui ont nécessité une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par gavage. Ces complications peuvent survenir immédiatement après l'accouchement. Parmi les manifestations cliniques rapportées, on retrouve : détresse respiratoire, cyanose, apnée, crises convulsives, instabilité de la température corporelle, difficulté à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperréflexie, tremblements, agitation, irritabilité et pleurs constants. Ces caractéristiques sont évocatrices d'un effet toxique direct des ISRS ou des autres antidépresseurs de nouvelle génération ou, possiblement, d'un syndrome de retrait du médicament. On doit souligner que dans certains des cas, le tableau clinique concordait avec un syndrome sérotoninergique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Effets du type syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques**). Lorsqu'on administre CTP 30 à une patiente enceinte pendant son troisième trimestre de grossesse, le médecin doit soupeser soigneusement les risques et les bienfaits possibles du traitement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Traitement des femmes enceintes au cours du troisième trimestre**).

Risque d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né et exposition aux ISRS (y compris au citalopram) :

Des études épidémiologiques portant sur l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN) ont montré que l'utilisation d'ISRS (entre autres de citalopram) pendant la grossesse, et plus particulièrement à la fin de la grossesse, était associée à un risque accru d'HPPN. L'HPPN, qui se produit pour 1 ou 2 naissances vivantes sur 1000 dans la population générale, est associée à une morbidité et à une mortalité néonatales importantes. Au cours d'une étude rétrospective cas-témoin de 377 femmes ayant donné naissance à un nourrisson atteint d'HPPN et de 836 femmes ayant accouché d'un nourrisson en santé, le risque d'HPPN a été environ 6 fois plus

élevé chez les nourrissons exposés aux ISRS après la 20^e semaine de gestation que chez les nourrissons qui n'avaient pas été exposés à des antidépresseurs durant la grossesse (rapport de cotes : 6,1, intervalle de confiance [IC] à 95 % : 2,2-16,8). Selon une étude des données du registre médical suédois des naissances (*Swedish Medical Birth Register*) pour 831 324 nourrissons nés entre 1997 et 2005, un risque d'HPPN environ 2 fois plus grand a été associé aux ISRS pris, et déclarés, par la mère durant le premier trimestre de la grossesse (risque relatif : 2,4; IC à 95 % : 1,2-4,3), et un risque d'HPPN environ 4 fois plus grand a été associé à une combinaison d'ISRS pris, et déclarés, par la mère durant le premier trimestre de la grossesse et d'ISRS prescrits plus tard dans la grossesse, avant la naissance (risque relatif : 3,6; IC à 95 % : 1,2-8,3).

Femmes qui allaitent :

L'innocuité du citalopram au cours de la période d'allaitement n'a pas été établie. Le citalopram est excrété dans le lait humain. CTP 30 ne doit pas être administré aux mères qui allaitent, à moins que, selon l'opinion du médecin traitant, les bienfaits escomptés pour la patiente ne l'emportent largement sur les risques potentiels pour le nourrisson qui, dans un tel cas, doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

Pédiatrie (< 18 ans) :

CTP 30 n'est pas indiqué pour les patients de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association possible à des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation**).

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Chez les sujets âgés, on doit administrer des doses plus faibles et une dose maximale inférieure (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Gériatrie**). Lors des essais cliniques précédant la commercialisation de cet agent, 800 patients âgés (≥ 65 ans) ont été traités par le citalopram. Parmi ces patients, 298 étaient âgés de 75 ans ou plus. Lors d'une étude portant sur la pharmacocinétique (n = 11, patients âgés entre 73 et 90 ans), on a observé une diminution substantielle de la clairance et une prolongation de la demi-vie. Au cours d'une étude de pharmacocinétique portant sur des doses multiples, l'aire sous la courbe (ASC) et la demi-vie du S-citalopram à l'état d'équilibre chez les sujets âgés ont été environ 50 % plus élevées que chez les sujets plus jeunes (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états particuliers, Gériatrie**). Lors d'une étude contrôlée par placebo d'une durée de 6 semaines, la dose finale de citalopram était de 20 ou de 30 mg/jour chez un nombre à peu près égal de patients. Chez environ 5 % des patients, la dose finale était de 10 mg/jour (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Durant la phase de développement précédant la commercialisation, on a administré du citalopram à 3652 patients pour le traitement de la dépression. Parmi ces patients, 66 % étaient des femmes et 34 % étaient des hommes. L'âge moyen des patients était de 50 ans; 70 % des patients avaient moins de 60 ans (30 % < 40 ans; 40 % de 40 à 59 ans) et 30 % des patients avaient 60 ans ou plus. Les effets indésirables observés avec la prise de citalopram étaient généralement légers et de nature transitoire. Ils s'atténuaient habituellement au cours de la première ou de la deuxième semaine de traitement.

Effets indésirables du médicament dans les essais cliniques

Les essais cliniques étant réalisés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés pendant ces essais peuvent ne pas correspondre à ceux observés en pratique et il ne faut pas comparer ces taux avec ceux des essais cliniques menés avec un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets liés au médicament et pour avoir une idée approximative de leur fréquence.

Effets indésirables observés lors des essais à court terme contrôlés par placebo

Effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement

Lors des essais cliniques de phase III à court terme (de 4 à 6 semaines) et contrôlés par placebo, 15,9 % (163 sur 1027) des patients traités par le citalopram ont dû abandonner le traitement en raison d'un effet indésirable. Le taux d'abandon pour le groupe de patients recevant le placebo était de 7,7 % (33 sur 426).

Les effets indésirables associés à l'abandon du traitement par le citalopram chez 1 % ou plus des patients et dont la fréquence était au moins le double de celle du placebo étaient les suivants : nausées (4,1 % vs 0,0 %), insomnie (2,4 % vs 1,2 %), somnolence (2,4 % vs 1,2 %), étourdissements (2,3 % vs 0,7 %), vomissements (1,3 % vs 0,0 %), agitation (1,2 % vs 0,0 %), asthénie (1,1 % vs 0,5 %) et sécheresse de la bouche (1,1 % vs 0,2 %).

Fréquence des effets indésirables lors d'études contrôlées par placebo

On trouve au tableau 1 la fréquence des effets indésirables liés au traitement qui sont survenus chez 1027 patients dépressifs qui ont reçu du citalopram à des doses variant entre 10 et 80 mg/jour dans le cadre d'essais contrôlés par placebo d'une durée allant jusqu'à 6 semaines. Les effets indésirables incluent ceux survenant chez 2 % ou plus des patients traités par le citalopram et dont la fréquence était supérieure à celle des patients recevant le placebo. Les effets indésirables rapportés ont été classifiés selon la terminologie proposée par le dictionnaire standard de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

Le prescripteur doit savoir que ces statistiques ne peuvent pas servir à prédire la fréquence des effets indésirables dans un contexte normal de pratique clinique, puisque ce dernier diffère

passablement des essais cliniques quant aux caractéristiques des patients et d'autres facteurs. De même, les fréquences citées ne peuvent pas être comparées aux données issues d'autres études cliniques portant sur des utilisations et des traitements différents, et auxquelles participaient des chercheurs différents. Cependant, les statistiques citées peuvent donner au médecin prescripteur une idée de la contribution relative des facteurs médicamenteux et non médicamenteux au taux de fréquence des effets indésirables au sein de la population étudiée.

TABLEAU 1
EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS AU TRAITEMENT*
FRÉQUENCE LORS D'ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS PAR PLACEBO

Appareil ou système/effet indésirable	Pourcentage des patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Citalopram (n = 1027)	Placebo (n = 426)
Corps entier		
Fatigue	5,2	3,1
Fièvre ¹	2,4	0,2
Système nerveux autonome		
Sécheresse de la bouche ¹	19,4	12,2
Augmentation de la sudation	10,5	8,0
Système nerveux central et périphérique		
Tremblements	8,4	6,3
Appareil digestif		
Nausées ¹	20,6	13,4
Diarrhée	8,1	5,4
Dyspepsie	4,3	3,5
Vomissements	3,9	2,6
Douleur abdominale	3,1	2,1
Troubles psychiatriques		
Somnolence ¹	17,3	9,9
Anorexie ¹	4,2	1,6
Nervosité	3,6	3,5
Anxiété	3,3	2,1
Agitation ¹	2,4	0,7
Baisse de la libido ¹	2,2	0,2
Bâillements ¹	2,1	0
Appareil reproducteur – femme ²		
Dysménorrhée (< 50 ans)	2,7	1,6
Appareil reproducteur – homme ³		
Trouble de l'éjaculation ¹	6,2	1,1
Impuissance ³	3,2	0,6

Appareil ou système/effet indésirable	Pourcentage des patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Citalopram (n = 1027)	Placebo (n = 426)
Appareil respiratoire		
Infection des voies respiratoires supérieures	5,1	4,7
Rhinite	4,9	3,3
Pharyngite	3,4	2,8
Sinusite ¹	2,4	0,2
Appareil urinaire		
Troubles mictionnels	2,3	2,1

* Les effets indésirables incluent ceux survenant chez 2 % ou plus des patients traités par le citalopram et dont la fréquence était supérieure à celle des patients recevant le placebo.

¹ Fréquence significativement et statistiquement plus élevée dans le groupe citalopram ($p < 0,05$).

² Le dénominateur utilisé était pour les femmes seulement (n = 623 pour le citalopram; n = 245 pour le placebo).

³ Le dénominateur utilisé était pour les hommes seulement (n = 404 pour le citalopram; n = 181 pour le placebo).

Les effets indésirables suivants ont été plus fréquents dans le groupe placebo que dans le groupe citalopram : asthénie, dorsalgie, céphalées, étourdissements, constipation, palpitations, insomnie, anomalie visuelle.

Effets indésirables les plus fréquents

Dans le cadre d'essais cliniques à court terme contrôlés par placebo, les effets indésirables survenus chez les patients traités par le citalopram dont la fréquence était égale ou supérieure à 10 % étaient les suivants : nausées, sécheresse de la bouche, somnolence et augmentation de la sudation (tableau 1).

Effets indésirables liés à la dose

Le lien éventuel entre la dose de citalopram et la fréquence d'un effet indésirable a été étudié dans le cadre d'une étude à doses fixes, à court terme, contrôlée par placebo au cours de laquelle les patients ont reçu des doses de 10, 20, 40 ou 60 mg/jour de citalopram. La fréquence de diarrhée, de sécheresse de la bouche, de fatigue, d'insomnie, d'augmentation de la sudation, de nausées et de somnolence était liée à la dose.

Dysfonctions sexuelles associées aux ISRS chez l'homme et la femme

Bien que les dysfonctions sexuelles soient souvent inhérentes à la dépression et à d'autres troubles psychiatriques, de plus en plus de données laissent croire que le traitement à l'aide d'un ISRS pourrait entraîner des effets secondaires de nature sexuelle. Il est toutefois difficile d'étudier ce phénomène puisque les patients n'ont pas tendance à rapporter spontanément les symptômes de cette nature. On croit donc que la fréquence des effets secondaires de nature sexuelle liés aux ISRS pourrait être sous-estimée.

Lors d'essais cliniques à court terme contrôlés par placebo, la fréquence rapportée de la diminution de la libido, de troubles de l'éjaculation (surtout un retard de l'éjaculation et une absence d'éjaculation) et de l'impuissance chez les patients masculins dépressifs traités par le citalopram (n = 404) s'élevait respectivement à 3,7 %, 6,2 % et 3,2 %. Chez les patientes féminines dépressives recevant du citalopram (n = 623), la fréquence rapportée de la diminution

de la libido et de l'anorgasmie se chiffrait respectivement à 1,3 % et à 1,1 %. La fréquence rapportée de chacun de ces effets indésirables était ≤ 1 % chez les patients masculins et féminins dépressifs recevant le placebo.

Fluctuations pondérales

Lors des essais contrôlés, les patients traités par le citalopram ont perdu en moyenne 0,5 kg, tandis que le poids des patients recevant le placebo n'a pas subi de modifications.

ECG

Des études rétrospectives des tracés d'électrocardiogramme de sujets traités par le citalopram ($n = 779 < 60$ ans et $n = 313 \geq 60$ ans) et le placebo ($n = 74 < 60$ ans et $n = 43 \geq 60$ ans) indiquent que le citalopram diminue la fréquence cardiaque. Chez les patients de moins de 60 ans, la diminution moyenne était d'environ 5 bpm, tandis que chez les patients de 60 ans ou plus, la diminution moyenne se situait entre 5 et 10 bpm. Après la baisse initiale, la fréquence était demeurée plus basse, mais stable sur des périodes prolongées (jusqu'à 1 an chez plus de 100 patients plus jeunes et chez plus de 50 patients âgés). L'effet était réversible dans un délai d'environ une semaine suivant l'arrêt du traitement.

Lors d'une étude à doses fixes d'une durée de 6 semaines dont l'objectif était d'établir un lien entre la dose et la réponse, la diminution moyenne de la fréquence cardiaque s'établissait entre 2 et 6 bpm pour l'intervalle de doses variant entre 20 et 60 mg/jour, mais l'effet ne semblait pas lié à la dose et était indépendant du sexe des sujets. La fréquence cardiaque est demeurée inchangée chez les patients recevant le placebo. L'écart entre la fréquence cardiaque des patients recevant le citalopram et ceux recevant le placebo était statistiquement significatif.

Les paramètres de l'ECG, y compris l'intervalle QT, sont demeurés inchangés.

Effets indésirables suivant l'abandon du traitement (ou une diminution de la dose)

On a signalé des effets indésirables à la suite de l'abandon du traitement par le citalopram (particulièrement en cas d'arrêt brusque) qui incluaient, mais qui ne s'y limitaient pas, les effets indésirables suivants : étourdissements, rêves inhabituels, troubles sensoriels (entre autres paresthésies et sensations de choc électrique), agitation ou anxiété, indifférence émotionnelle, difficulté de concentration, céphalées, migraines, tremblements, nausées et/ou vomissements, troubles du sommeil (entre autres insomnie et rêves intenses), confusion, diarrhée, palpitations, irritabilité, troubles visuels et sudation ou tout autre symptôme qui pourrait avoir une signification clinique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Symptômes de retrait** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Posologie recommandée et ajustement posologique**, **Abandon du traitement par CTP 30**).

Il est recommandé de surveiller l'apparition de tels symptômes ou de tout autre symptôme chez les patients. Une diminution progressive de la dose sur une période d'au moins une à deux semaines, plutôt qu'une cessation soudaine du traitement, est recommandée pour réduire le risque de réactions de sevrage. En général, ces effets sont légers ou modérés et disparaissent d'eux-mêmes mais, chez certains patients, ces effets peuvent être graves et/ou prolongés. Lorsque le traitement par le citalopram n'est plus nécessaire, il faut donc y mettre fin en

réduisant graduellement la dose. En cas de survenue de symptômes intolérables à la suite d'une diminution de la dose ou de la cessation du traitement, on doit ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient. Les symptômes associés à l'abandon du traitement ont été signalés avec d'autres ISRS (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes de retrait** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Abandon du traitement par CTP 30**).

Effets indésirables supplémentaires observés lors de l'évaluation du citalopram avant la commercialisation

Tous les effets indésirables énumérés ci-dessous ont été rapportés au cours du programme de mise au point du citalopram (n = 3652). Tous les effets signalés sont inclus, sauf ceux indiqués au tableau 1 et les effets qui ne sont survenus que chez un seul patient. Il est important de souligner que même si ces effets indésirables ont été observés au cours du traitement par le citalopram, tous ne sont pas nécessairement causés par le citalopram. Les effets indésirables ont été classés comme suit :

- *fréquents* : effets indésirables survenus à une ou à plusieurs reprises chez au moins 1 patient sur 100;
- *occasionnels* : effets indésirables survenus chez moins de 1 patient sur 100, mais au moins chez 1 patient sur 1000;
- *rare* : effets indésirables survenus chez moins de 1 patient sur 1000.

Corps entier – Troubles généraux

Fréquents : symptômes pseudo-grippaux, trauma non pathologique, douleur. *Occasionnels* : intolérance à l'alcool, réaction allergique, allergie, douleur thoracique, œdème, bouffées de chaleur, douleur aux jambes, malaises, raideurs, syncope. *Rare* : œdème périphérique, mort subite, lésion traumatique.

Troubles cardiovasculaires

Fréquents : hypotension orthostatique, tachycardie. *Occasionnels* : angine de poitrine, arythmie, bradycardie, insuffisance cardiaque, troubles vasculaires cérébraux, œdème déclive, extrasystoles, bouffées vasomotrices, hypertension, hypotension, infarctus du myocarde, ischémie du myocarde, ischémie périphérique. *Rare* : aggravation de l'hypertension, bloc de branche, arrêt cardiaque, trouble coronarien, anomalie à l'ECG, trouble cardiaque, phlébite, extrasystoles supraventriculaires.

Troubles du système nerveux central et périphérique

Fréquents : migraine, paresthésie. *Occasionnels* : démarche anormale, ataxie, convulsions, dysphonie, dystonie, trouble extrapyramidal, hyperkinésie, hypertonie, hypoesthésie, hypokinésie, contractions musculaires involontaires, crampes dans les jambes, névralgie, trouble de l'élocution, vertiges. *Rare* : anomalie de la coordination, convulsion tonico-clonique (« grand mal »), hyperesthésie, ptose, perturbation sensorielle, stupeur.

Troubles du collagène

Rare : polyarthrite rhumatoïde.

Troubles endocriniens

Rares : goitre, gynécomastie, hypothyroïdie.

Troubles de l'appareil digestif

Fréquents : flatulences. *Occasionnels* : colite, abcès dentaire, dysphagie, éructation, gastrite, gastro-entérite, trouble gastro-intestinal (non précisé), hémorroïdes, augmentation de la salivation, bruxisme, mal de dents. *Rares* : appendicite, œsophagite, ulcère gastrique, reflux gastro-œsophagien, gingivite, stomatite, trouble dentaire, stomatite ulcéralive.

Troubles de l'hématopoïèse et du système lymphatique

Occasionnels : anémie, épistaxis, leucocytose, purpura. *Rares* : trouble de la coagulation, hémorragie gingivale, granulocytopenie, hématome, leucopénie, lymphadénopathie, lymphocytose, embolie pulmonaire.

Troubles hépatiques et biliaires

Occasionnels : cholécystite, cholélithiase, augmentation du taux de gamma-GT, augmentation du taux d'ALT. *Rares* : bilirubinémie, accroissement du taux d'AST, ictère.

Troubles métaboliques et nutritionnels

Fréquents : perte d'appétit, perte pondérale, gain pondéral. *Occasionnels* : œdème des jambes, xérophtalmie. *Rares* : déshydratation, œdème, hypoglycémie, hypokaliémie, augmentation du taux de phosphatases alcalines, obésité, soif.

Troubles de l'appareil locomoteur

Occasionnels : arthralgie, arthrite, arthrose, dystonie, faiblesse musculaire, myalgie. *Rares* : troubles osseux, bursite, ostéoporose, trouble des tendons.

Cancer

Rares : cancer du sein chez la femme.

Troubles psychiatriques

Fréquents : rêves inhabituels, aggravation de la dépression, amnésie, apathie, confusion, dépression, difficulté de concentration, augmentation de l'appétit, trouble du sommeil, tentative de suicide. *Occasionnels* : pensées anormales, réaction agressive, idées délirantes, dépersonnalisation, abus de drogues, toxicomanie, labilité émotionnelle, euphorie, hallucinations, augmentation de la libido, réaction maniaque, névrose, réaction paranoïde, rêves morbides, psychose, dépression psychotique. *Rares* : réaction catatonique, hystérie, trouble de la personnalité.

Troubles de l'appareil reproducteur chez la femme

Fréquents : trouble de l'orgasme. *Occasionnels* : aménorrhée, douleur mammaire, lactation non puerpérale, ménorragie, trouble menstruel, syndrome prémenstruel, salpingite, grossesse non planifiée, sécheresse vaginale, vaginite. *Rares* : gonflement des seins, hémorragie vaginale.

Troubles de l'appareil reproducteur chez l'homme

Occasionnels : trouble pénien, trouble prostatique, trouble testiculaire.

Troubles du mécanisme de défense

Occasionnels : abcès, infection fongique, infection par herpès simplex, otite moyenne, infection virale. *Rares* : infection bactérienne, candidose, sepsie.

Troubles respiratoires

Occasionnels : bronchite, toux, dyspnée, pneumonie. *Rares* : asthme, bronchospasme, expectorations accrues, laryngite, pneumonite, trouble respiratoire.

Troubles de la peau et des phanères

Fréquents : prurit, éruption cutanée. *Occasionnels* : acné, alopecie, dermatite, peau sèche, eczéma, réaction de photosensibilité, psoriasis, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculopapuleuse, décoloration de la peau, urticaire. *Rares* : cellulite, diminution de la sudation, hypertrichose, mélanose, prurit anal.

Troubles sensoriels, visuels, auditifs et vestibulaires

Fréquents : troubles de l'accommodation. *Occasionnels* : conjonctivite, otalgie, douleur oculaire, mydriase, altération du goût, acouphènes. *Rares* : anomalie oculaire, kératite, photophobie.

Troubles urinaires

Fréquents : polyurie. *Occasionnels* : urines anormales, cystite, hématurie, pollakiurie, incontinence urinaire, rétention urinaire, infection urinaire. *Rares* : dysurie, œdème facial, oligurie, calculs rénaux, douleur rénale.

Effets indésirables du médicament après la commercialisation

Au cours des 22 années d'expérience acquise après la commercialisation, on estime que plus de 138 millions de patients ont reçu le citalopram, ce qui correspond à plus de 34 millions d'années-patients de traitement.

Les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés après l'approbation du citalopram. Ils sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, et il n'est pas possible d'évaluer leur fréquence avec certitude ni d'établir de lien de causalité avec l'exposition au médicament.

TABLEAU 2
EFFETS INDÉSIRABLES DÉCLARÉS SPONTANÉMENT

Système organique	Effet indésirable
Troubles sanguins et du système lymphatique	Éosinophilie, anémie hémolytique, pancytopenie, thrombocytopenie
Troubles du système immunitaire	Réaction anaphylactique, hypersensibilité
Troubles endocriniens	Hyperprolactinémie, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Troubles métaboliques et nutritionnels	Hyponatrémie, hypokaliémie
Troubles psychiatriques	Trouble de l'orgasme (femmes), bruxisme, état de confusion, délire, hypomanie, crise de panique, agitation, syndrome de sevrage, rêves inhabituels
Troubles du système nerveux	Akathisie, choréo-athétose, dyskinésie, trouble extrapyramidal, trouble moteur, myoclonie, syndrome malin des neuroleptiques, neuropathie, nystagmus, syndrome sérotoninergique, syncope, étourdissements, trouble de l'attention, altération du goût
Troubles oculaires	Trouble visuel
Troubles cardiaques	Torsade de pointes, arythmie ventriculaire, arrêt cardiaque, arrêt cardiorespiratoire, allongement de l'intervalle QT à l'ECG, syndrome du QT long, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, mort subite
Troubles vasculaires	Hypotension orthostatique, vasodilatation
Troubles gastro-intestinaux	Hémorragie gastro-intestinale (entre autres rectorragie), pancréatite, constipation
Troubles hépatobiliaires	Hépatite, résultats anormaux des tests de la fonction hépatique
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Œdème de Quincke, ecchymoses, nécrolyse épidermique, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	Rhabdomyolyse
Troubles rénaux et urinaires	Insuffisance rénale aiguë
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Femmes : ménométrorragies; hommes : priapisme, galactorrhée
Troubles généraux et affections liées au point d'administration	Fatigue, aggravation d'affection, pyrexie
Examens	Diminution de la concentration des médicaments, diminution du temps de prothrombine, augmentation des concentrations des médicaments, augmentation du temps de prothrombine
Grossesse, période puerpérale et affections prénatales	Avortement spontané/mort fœtale

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) : voir **CONTRE-INDICATIONS**.
- **Pimozide** : voir **CONTRE-INDICATIONS**

Aperçu

Alcool

Bien que le citalopram n'ait pas potentialisé les effets de l'alcool sur la fonction cognitive et psychomotrice chez des volontaires, l'usage concomitant d'alcool et de CTP 30 doit être évité.

Cimétidine

CTP 30 ne doit pas être administré à des patients traités par la cimétidine.

Médicaments agissant sur le système nerveux central

Il n'y a pas eu d'étude spécifique sur les interactions médicamenteuses entre le citalopram et d'autres médicaments agissant sur le système nerveux central. Compte tenu des principaux effets du citalopram sur le système nerveux central, la prudence s'impose comme dans le cas des autres ISRS lorsque le citalopram est pris en concomitance avec d'autres médicaments agissant sur le système nerveux central.

Isoenzymes du cytochrome P450

Au moyen de modèles *in vitro* de microsomes hépatiques humains, on a démontré que la biotransformation du citalopram en déméthylcitalopram dépend à la fois des isoenzymes CYP 2C19 et CYP 3A4 et, dans une moindre mesure, de l'isoenzyme CYP 2D6. Des études ont également indiqué que le citalopram entraîne une faible inhibition des isoenzymes CYP 2D6 et CYP 2C19 de même qu'une inhibition faible, voire négligeable des isoenzymes CYP 3A4, CYP 1A2, CYP 2C9 et CYP 2E1. Bien que le citalopram soit peu susceptible de donner lieu à des interactions médicamenteuses importantes sur le plan clinique, la prudence est recommandée lorsque le citalopram est administré en concomitance avec des médicaments qui sont métabolisés principalement par l'isoenzyme CYP 2D6, et qui ont un intervalle thérapeutique étroit.

Une étude *in vitro* au moyen de microsomes hépatiques humains a démontré que le kétoconazole et l'oméprazole avaient ralenti la formation du déméthylcitalopram, métabolite du citalopram, de 45 à 60 % et de 75 à 85 %, respectivement, par rapport aux valeurs observées chez les témoins. Comme nous n'avons pas de données tirées d'études axées sur la pharmacocinétique de doses multiples, on doit envisager le risque de diminution de la clairance du citalopram lorsque CTP 30 est administré en concomitance avec un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, fluconazole ou érythromycine) ou un puissant inhibiteur de

l'isoenzyme CYP 2C19 (p. ex., oméprazole, esoméprazole, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidine).

En raison du risque d'allongement de l'intervalle QT, la dose maximale recommandée chez les patients traités en concomitance par des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 2C19 est de 20 mg/jour.

Par ailleurs, au cours d'une étude sur une dose unique d'escitalopram administrée en concomitance avec un schéma à doses multiples de cimétidine, un inhibiteur non spécifique d'isoenzymes CYP, la plupart des paramètres pharmacocinétiques de l'escitalopram ont subi des variations importantes. Les voies métaboliques générales pour l'escitalopram et le citalopram sont qualitativement similaires et l'interaction potentielle pour l'escitalopram devrait être très semblable à celle qui est observée pour le citalopram, ce qui permet donc une extrapolation aux études précédentes sur l'escitalopram.

Il est admis dans diverses publications scientifiques que les principales composantes du jus de pamplemousse peuvent inhiber l'isoenzyme CYP 3A4. Le citalopram est aussi métabolisé par d'autres isoenzymes qui ne sont pas affectées par le jus de pamplemousse, notamment CYP 2C19 et CYP 2D6.

Médicament ayant un effet sur la fonction plaquettaire (par ex., AINS, AAS et autres anticoagulants)

La sérotonine libérée par les plaquettes joue un rôle important dans l'hémostase. Selon des études épidémiologiques (études cas-témoin et études de cohortes) ayant révélé un lien entre l'utilisation de psychotropes qui entravent le recaptage de la sérotonine et l'apparition de saignements touchant les voies gastro-intestinales hautes, l'utilisation concomitante d'un AINS, d'AAS ou d'autres anticoagulants peut accroître le risque de saignement.

On a signalé une modification des effets des anticoagulants, notamment une tendance accrue aux saignements, lors de l'administration d'ISRS et d'IRSN en concomitance avec la warfarine. Il faut surveiller attentivement les patients qui prennent de la warfarine lors de la mise en route ou de l'abandon du traitement par CTP 30 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Saignements anormaux**).

Médicaments qui allongent l'intervalle QT

Une surveillance par ECG est recommandée si le citalopram est administré en concomitance avec des médicaments qui entraînent un allongement démontré de l'intervalle QT (voir **CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament après la commercialisation; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu, Isoenzymes du cytochrome P450 et Cimétidine; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Médicaments ayant la capacité connue d'allonger l'intervalle QT/QTc :

Il faut évaluer rigoureusement l'utilisation concomitante de citalopram et d'un autre médicament qui a la capacité connue d'allonger l'intervalle QT/QTc afin de déterminer que les bienfaits thérapeutiques l'emportent sur le risque éventuel. Les médicaments qui ont été associés à un

allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou à des torsades de pointes sont énumérés dans la liste ci-dessous, qui n'est toutefois pas exhaustive.

Les classes chimiques/pharmacologiques sont mentionnées dans cette liste si certains de leurs membres, mais pas nécessairement tous, ont entraîné un allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou des torsades de pointes :

- antiarythmiques de classe IA (p. ex., procaïnamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide);
- antiarythmiques de classe IC (p. ex., propafénone);
- antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (p. ex., fluoxétine, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques [p. ex., amitriptyline, imipramine, maprotiline]);
- opioïdes (p. ex., méthadone);
- antibiotiques macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télithromycine, tacrolimus);
- antibiotiques quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- antipaludéens (p. ex., quinine, chloroquine);
- antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- dompéridone; antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT)₃ (p. ex., ondansétron);
- inhibiteurs de tyrosine kinase (p. ex., sunitinib, nilotinib, lapatinib);
- inhibiteurs d'histone désacétylase (p. ex., vorinostat);
- agonistes des récepteurs bêta₂-adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol).

Il faut évaluer minutieusement l'utilisation de citalopram avec des médicaments qui peuvent perturber les taux d'électrolytes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**), notamment, mais non exclusivement, les suivants :

- diurétiques de l'anse, thiazidiques et apparentés;
- laxatifs et lavements;
- amphotéricine B;
- corticostéroïdes à forte dose.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase

Chez les patients traités en concomitance à l'aide d'un ISRS et d'un IMAO, on a rapporté des réactions indésirables graves, parfois mortelles, notamment : hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, et altération de l'état mental, y compris une agitation extrême évoluant vers le délire et le coma.

Ces réactions ont aussi été signalées chez des patients qui avaient récemment mis fin à un traitement par un ISRS et qui venaient d'amorcer un traitement par un IMAO. Dans certains cas, les symptômes étaient évocateurs d'un syndrome sérotoninergique ou d'un syndrome malin des neuroleptiques. CTP 30 ne doit pas être administré en association avec un IMAO (dont le linézolide, un antibiotique qui est un IMAO non sélectif réversible) ni avec le bleu de méthylène, qui est un IMAO) ni dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO. De même, il

doit s'écouler au moins 14 jours entre l'arrêt du traitement par CTP 30 et l'instauration d'un traitement par un IMAO (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Médicaments sérotoninergiques

Compte tenu du mécanisme d'action du citalopram et du risque de syndrome sérotoninergique, la prudence est recommandée lorsque CTP 30 est administré en concomitance avec d'autres médicaments ou agents pouvant modifier les systèmes de neurotransmetteurs sérotoninergiques, tels que le tryptophane, les triptans, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, le lithium, le millepertuis, le fentanyl et ses analogues, le dextrométhorphan, le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Effets du type syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques**). L'emploi concomitant de CTP 30 et d'IMAO (entre autres le linézolide et le bleu de méthylène) est contre-indiqué (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Triptans (agonistes des récepteurs 5-HT₁)

Des cas de syndrome sérotoninergique potentiellement mortel ont été signalés lorsque des ISRS/IRSN et des triptans ont été utilisés simultanément. Si un traitement concomitant par CTP 30 et un triptan est cliniquement justifié, il est conseillé de suivre le patient de près surtout au début du traitement et après une augmentation de la dose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Effets du type syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques**).

Citalopram sous forme racémique

CTP 30 est un mélange racémique de R-citalopram et de S-citalopram, ce dernier étant l'isomère actif. Comme pour l'escitalopram, qui est l'isomère actif du citalopram racémique (CTP 30), les deux médicaments ne doivent pas être pris ensemble.

Autres médicaments

Aucune interaction pharmacodynamique n'a été notée lors des essais cliniques où le citalopram était administré en concomitance avec des benzodiazépines (anxiolytiques/hypnotiques), des analgésiques (AINS et non-AINS), des antihistaminiques, des antihypertenseurs ou d'autres médicaments cardiovasculaires. Les interactions pharmacocinétiques entre le citalopram et ces médicaments n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques.

Interactions médicamenteuses

Lorsque des études sont décrites dans la présente section, elles ont été réalisées chez de jeunes volontaires en bonne santé, des hommes pour la plupart. De plus, certaines études, notamment celles qui portaient sur les interactions avec le métoprolol, la warfarine, la digoxine, l'imipramine et la lévomépromazine, utilisaient seulement des doses uniques de ces médicaments, alors que le citalopram était administré à plusieurs reprises afin d'atteindre un état d'équilibre. Nous n'avons donc pas de données recueillies chez des patients qui recevaient ces médicaments de façon continue à des doses thérapeutiques.

Médicaments avec lesquels des interactions sont possibles	Effet	Recommandations cliniques
Carbamazépine	La carbamazépine, dont la dose a été ajustée à 400 mg/jour, a été administrée seule pendant 21 jours, puis en association avec du citalopram (40 mg/jour) pendant 14 jours supplémentaires. Le citalopram n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de carbamazépine, un substrat de l'isoenzyme CYP 3A4, ni de son métabolite, l'époxyde de carbamazépine.	Comme la carbamazépine est un inducteur des enzymes microsomiales, le risque d'augmentation de la clairance du citalopram sous l'effet de l'administration de la carbamazépine doit être envisagé si les deux médicaments sont administrés en concomitance.
Cimétidine	Le citalopram a été administré à raison de 40 mg/jour pendant 29 jours. Au cours des 8 derniers jours de traitement, la cimétidine (400 mg b.i.d.) a été ajoutée au régime thérapeutique. En présence de cimétidine, un puissant inhibiteur des enzymes du cytochrome P450 hépatique (inhibiteur des isoenzymes CYP 2D6, 3A4 et 1A2), la C _{max} et l'ASC du citalopram ont augmenté respectivement de 39 % et 41 %.	La prudence s'impose lorsque des doses de citalopram se situant dans la limite supérieure de l'intervalle posologique sont administrées simultanément à de fortes doses de cimétidine. CTP 30 ne doit pas être administré à des patients traités par la cimétidine.
Escitalopram	L'escitalopram est l'isomère actif du citalopram racémique.	Les deux médicaments ne doivent pas être pris en concomitance.
Digoxine	L'administration de citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours) n'a pas entraîné d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la digoxine (dose unique de 1 mg), mais les concentrations sériques de citalopram étaient légèrement plus faibles en présence de digoxine.	

Médicaments avec lesquels des interactions sont possibles	Effet	Recommandations cliniques
Imipramine/désipramine	L'administration concomitante de citalopram (40 mg/jour pendant 10 jours) et de l'imipramine, un antidépresseur tricyclique (dose unique de 100 mg) n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre des médicaments. Cependant, en présence de citalopram, la concentration de désipramine, le métabolite de l'imipramine, a augmenté d'environ 50 % et sa demi-vie a été prolongée. Les résultats indiquent que le citalopram ne fait pas obstacle à la déméthylation de l'imipramine en désipramine, mais il inhibe le métabolisme de la désipramine en son métabolite 2-hydroxy. L'imipramine et la désipramine sont toutes deux des substrats de l'isoenzyme CYP 2D6.	La signification clinique de cet effet est inconnue. L'administration concomitante de CTP 30 et d'imipramine/désipramine doit être faite avec prudence.
Kétoconazole	L'administration concomitante de citalopram (dose unique de 40 mg) et de kétoconazole, un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4, (dose unique de 200 mg) a diminué la C_{max} du kétoconazole de 21 % et n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du citalopram.	
Lévomépromazine	L'administration concomitante de citalopram (40 mg/jour pendant 10 jours) et de lévomépromazine (dose unique de 50 mg), un inhibiteur de l'isoenzyme CYP 2D6, n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre des médicaments.	
Lithium	L'administration concomitante de citalopram (40 mg/jour pendant 10 jours) et de lithium (30 mmol/jour pendant 5 jours) n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre des médicaments.	Comme le lithium peut augmenter la neurotransmission sérotoninergique, l'administration concomitante de ces deux médicaments doit être faite avec prudence.
Métoprolol	L'administration concomitante de citalopram (40 mg/jour pendant 22 jours) et de métoprolol, un bloqueur bêta-adrénergique (dose unique de 150 mg) a doublé les concentrations plasmatiques du métoprolol. Cependant, l'effet du métoprolol, un substrat de l'isoenzyme CYP 2D6, sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque n'a pas été modifié.	

Médicaments avec lesquels des interactions sont possibles	Effet	Recommandations cliniques
Oméprazole	Inhibiteur de l'isoenzyme CYP 2C19	L'administration concomitante d'oméprazole (30 mg, 1 fois par jour pendant 6 jours), un inhibiteur de l'isoenzyme CYP 2C19, et d'escitalopram (dose unique de 20 mg le jour 5) a fait augmenter l'ASC et la C _{max} de l'escitalopram d'environ 50 % et 10 %, respectivement. La dose maximale recommandée est de 20 mg/jour chez les patients traités en concomitance par des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 2C19 en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT.
Pimozide	Lors d'une étude croisée à double insu portant sur de jeunes adultes en bonne santé, l'administration d'une dose unique de 2 mg de pimozide, un médicament antipsychotique, en concomitance avec le citalopram à 40 mg, 1 fois par jour pendant 11 jours, a été associée à une augmentation moyenne d'environ 12 ms des valeurs de l'intervalle QTc au T _{max} , par comparaison à l'administration concomitante du pimozide et d'un placebo. Cette interaction pharmacodynamique apparente s'est produite en l'absence d'interaction pharmacocinétique importante sur le plan clinique; le mécanisme est inconnu.	L'utilisation concomitante de citalopram et de pimozide est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).
Ritonavir	Substrat de l'isoenzyme CYP 3A4.	L'administration concomitante d'une dose unique de ritonavir (600 mg), un substrat de l'isoenzyme CYP 3A4 et un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4, et d'escitalopram (20 mg) n'a pas modifié la pharmacocinétique du ritonavir ou de l'escitalopram.
Théophylline	L'administration concomitante de citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours) et de théophylline, un substrat de l'isoenzyme CYP 1A2 (dose unique de 300 mg), n'a pas modifié la pharmacocinétique de la théophylline.	

Médicaments avec lesquels des interactions sont possibles	Effet	Recommandations cliniques
Triazolam	L'administration concomitante de citalopram (dose ajustée à 40 mg/jour pendant 28 jours) et de triazolam, un substrat de l'isoenzyme CYP 3A4 (dose unique de 0,25 mg) n'a pas entraîné de modification significative de la pharmacocinétique de l'un ou l'autre des médicaments.	
Warfarine	L'administration de citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours) n'a modifié ni la pharmacocinétique ni la pharmacodynamique (temps de prothrombine) d'une seule dose de 25 mg de warfarine, un substrat des isoenzymes CYP 3A4 et CYP 2C9.	

Interactions entre le médicament et les aliments

Bien qu'il soit possible, en théorie, que des interactions pharmacocinétiques découlent de la prise du citalopram et de la consommation concomitante de jus de pamplemousse, la survenue d'une telle interaction est considérée comme improbable (voir **ISOENZYMES DU CYTOCHROME P450**).

Interactions entre le médicament et les herbes médicinales

Millepertuis : L'administration concomitante de citalopram, comme d'autres ISRS, et du remède à base de la plante médicinale nommée millepertuis, peut donner lieu à des interactions pharmacodynamiques et entraîner l'apparition d'effets indésirables.

Interactions entre le médicament et les épreuves de laboratoire

On n'a pas établi d'interactions entre cet agent et les épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- **CTP 30 (bromhydrate de citalopram) n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association possible à des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation).**
- **Généralités** : CTP 30 doit être administré une fois par jour, le matin ou le soir, avec ou sans nourriture.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

Le citalopram doit être administré par voie orale en une dose unique de 20 mg/jour. Chez les patients qui ne répondent pas adéquatement au traitement, on doit envisager de porter la dose à un maximum de 40 mg/jour. Il faut habituellement augmenter la dose à des intervalles d'au moins 1 semaine.

Traitement des femmes enceintes

L'innocuité du citalopram au cours de la grossesse n'a pas été établie. Par conséquent, CTP 30 ne doit pas être administré pendant la grossesse à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits escomptés pour la patiente l'emportent largement sur les risques éventuels pour le fœtus.

Des rapports faits après la commercialisation du produit indiquent que certains nouveau-nés exposés à des ISRS, tels le citalopram et d'autres antidépresseurs de nouvelle génération, à la fin du troisième trimestre ont subi des complications qui ont nécessité une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par gavage (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**). Lorsque CTP 30 est administré à des femmes enceintes durant le troisième trimestre de grossesse, le médecin doit soupeser soigneusement les risques éventuels en regard des bienfaits possibles du traitement. Le médecin pourrait envisager de diminuer progressivement la dose de CTP 30 au cours du troisième trimestre.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Il est démontré que la demi-vie est augmentée et que la clairance est réduite chez les personnes âgées; il faut donc envisager de prescrire des doses plus faibles et une dose maximale moindre. Il peut être souhaitable de commencer par une dose initiale de 10 mg par jour et de l'augmenter selon les besoins et la tolérance du patient. On recommande l'administration d'une dose unique orale de 20 mg/jour pour la plupart des patients âgés. Certains patients pourraient répondre à une dose de 10 mg/jour (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Au besoin, on peut augmenter la dose jusqu'à un maximum de 20 mg/jour, à condition qu'elle soit bien tolérée. Comme c'est le cas pour d'autres ISRS, on doit user de prudence dans le traitement des femmes âgées puisque ces dernières sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables tels l'hyponatrémie et le syndrome d'antidiurèse inappropriée (SIAHD) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hyponatrémie**).

Insuffisance hépatique

Seules les plus faibles doses de l'éventail posologique doivent être administrées aux patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Par conséquent, une dose initiale de 10 mg, 1 fois par jour, est recommandée. Par la suite, la dose peut être augmentée selon la réponse du patient et le jugement clinique. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, la dose ne doit pas dépasser 20 mg/jour (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Insuffisance hépatique**). Le citalopram doit être utilisé avec encore plus de prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Vu l'absence de données quant aux effets du citalopram sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques en présence d'insuffisance rénale grave, CTP 30 doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Métaboliseurs lents pour l'isoenzyme CYP 2C19

On recommande une dose initiale de 10 mg par jour pendant les deux premières semaines de traitement chez les patients que l'on sait être des métaboliseurs lents pour l'isoenzyme CYP 2C19. La dose peut être portée à un maximum de 20 mg par jour selon la réponse du patient (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Traitement d'entretien

L'évaluation du citalopram dans le cadre de 2 études contrôlées par placebo a révélé que l'efficacité antidépressive se maintient pendant des périodes atteignant 24 semaines, après 6 ou 8 semaines de traitement initial (total de 32 semaines) (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Lors de l'étude à doses flexibles, la vaste majorité des patients recevaient 20 ou 40 mg/jour, tant à 12 qu'à 24 semaines. Le traitement d'entretien doit faire appel à la plus faible dose efficace et le médecin doit réévaluer périodiquement la nécessité de poursuivre le traitement.

Passage d'un IMAO à CTP 30 ou de CTP 30 à un IMAO

Il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'abandon d'un traitement par un IMAO et le début d'un traitement par CTP 30. De même, il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'arrêt d'un traitement par CTP 30 et le début d'un traitement par un IMAO (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Abandon du traitement par CTP 30

On a rapporté des symptômes associés à l'abandon du traitement par le citalopram ou à une diminution de la dose. Il est recommandé d'être à l'affût de ces symptômes et d'autres symptômes à l'arrêt du traitement ou à la suite d'une diminution de la dose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes de retrait** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Pour réduire le risque de réactions de sevrage, on recommande de diminuer progressivement la dose sur une période d'au moins une à deux semaines plutôt que de cesser brusquement le traitement. Si des symptômes intolérables surviennent à la suite de la diminution de la dose ou de l'abandon du traitement, un ajustement posologique doit être effectué en fonction de la réponse clinique du patient (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes de retrait** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables suivant l'abandon du traitement [ou une diminution de la dose]**).

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre la dose suivante au moment approprié.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné du médicament, communiquez sur-le-champ avec le centre antipoison de votre région.

*Au cours des essais cliniques effectués avec le citalopram racémique, il n'y a pas eu de décès associés à des surdoses de citalopram allant jusqu'à 2000 mg. Tous les patients se sont rétablis. Des cas de torsade de pointes ont été signalés lors d'un surdosage de citalopram après la commercialisation du produit (voir **CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament après la commercialisation; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Lorsqu'elles étaient précisées, ces surdoses étaient dans la plage de 800 à 1000 mg.*

Les données cliniques exhaustives sur le surdosage de citalopram sont limitées et, dans bien des cas, font intervenir des surdoses concomitantes d'autres médicaments et/ou d'alcool. Des cas mortels de surdose de citalopram ont été signalés avec le citalopram seul; toutefois, une surdose de médicaments concomitants était en cause dans la majorité des cas mortels. Parmi les surdosages signalés après la commercialisation du médicament, certains ont entraîné la mort chez des patients recevant uniquement le citalopram alors que d'autres n'ont pas été mortels malgré l'administration de doses atteignant 5200 mg. Bien que la plupart des patients se soient remis du surdosage sans séquelles, 3 décès *associés à des surdoses connues de citalopram racémique seul ont été mentionnés dans la littérature (doses de 2800 mg, de 2880 mg et de 3920 mg).*

Des cas mortels de syndrome sérotoninergique ont été rapportés chez des patients qui avaient ingéré des surdoses de moclobémide (Manerix) et de citalopram (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Effets du type syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques**). Les concentrations plasmatiques de moclobémide se situaient entre 16 et 90 mg/l (éventail thérapeutique : de 1 à 3 mg/l) et celles du citalopram, entre 0,3 et 1,7 mg/ml (concentration thérapeutique : 0,3 mg/l). C'est donc dire qu'une dose relativement faible de citalopram administrée avec une surdose de moclobémide comporte un risque important pour le patient.

Les symptômes suivants ont été observés dans les cas signalés de surdose de citalopram : agitation, arythmie auriculaire et ventriculaire, bradycardie, bloc de branche, arrêt cardiaque, confusion, convulsions, coma, cyanose, étourdissements, changements du tracé de l'ECG, hyperventilation, hypotension, hypertension, perte de conscience, mydriase, nausées, allongement du complexe QRS, allongement de l'intervalle QT, rhabdomyolyse, crises convulsives, syndrome sérotoninergique, somnolence, stupeur, sudation, tachycardie, torsade de pointes, tremblements et vomissements.

Prise en charge du surdosage

Dégager les voies respiratoires afin d'assurer et de maintenir une ventilation et une oxygénation appropriées. Un lavage gastrique et l'utilisation de charbon activé doivent être envisagés. Un

lavage gastrique doit être effectué le plus tôt possible après l'ingestion. On recommande de surveiller la fonction cardiaque et les signes vitaux, de soulager les symptômes et de recourir à des mesures générales de soutien. Il n'existe aucun antidote spécifique au citalopram.

Une surveillance par ECG est souhaitable en cas de surdosage.

Étant donné le fort volume de distribution du citalopram, une diurèse forcée, la dialyse, l'hémo perfusion et une transfusion d'échange ne sont pas susceptibles d'être bénéfiques.

Dans la prise en charge du surdosage, l'ingestion de plusieurs médicaments est une possibilité qu'il faut envisager.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

CTP 30 (bromhydrate de citalopram) est un inhibiteur hautement sélectif et puissant du recaptage de la sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5-HT) dont les effets sur le recaptage neuronal de la noradrénaline (NA) et de la dopamine (DA) sont minimes. L'effet antidépresseur serait attribuable à la capacité du citalopram à potentialiser l'activité sérotoninergique dans le SNC *par l'intermédiaire de* l'inhibition du recaptage neuronal de la sérotonine. Chez le rat, un traitement prolongé (14 jours) par le citalopram n'a pas conduit à une tolérance à l'inhibition du recaptage de la sérotonine.

Pharmacodynamique

Le citalopram ne montre aucune affinité, ou alors une affinité très faible, pour un grand nombre de récepteurs, notamment les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} et 5-HT₂, les récepteurs dopaminergiques D₁ et D₂, les récepteurs adrénergiques α_1 , α_2 et β , les récepteurs histaminergiques H₁, les récepteurs cholinergiques muscariniques ainsi que les récepteurs des benzodiazépines, de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et des opioïdes.

Pharmacocinétique

Absorption : Après l'administration d'une dose unique de citalopram (40 mg) par voie orale à des volontaires de sexe masculin en bonne santé, les concentrations sanguines maximales ont été atteintes dans un délai approximatif de 4 heures (variant de 1 à 6 heures). La biodisponibilité absolue du citalopram était d'environ 80 % (variant de 52 à 93 %) par rapport à la dose administrée par voie intraveineuse. La prise de nourriture n'exerce aucune influence sur l'absorption.

Distribution : Après une perfusion intraveineuse chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé, le volume apparent de distribution (V_d) β était d'environ 12 l/kg (de 9 à 17 l/kg), ce qui dénote une distribution tissulaire marquée; lorsque le médicament était administré par voie orale, le (V_d) β était d'environ 17 l/kg (variant de 14 à 21 l/kg). Le taux de fixation du citalopram et de ses métabolites déméthylés aux protéines du plasma humain est d'environ 80 %.

Les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique et de doses multiples de citalopram sont linéaires et proportionnels à la dose dans l'éventail posologique de 10 à 60 mg/jour. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 1 à 2 semaines. Une dose quotidienne de 40 mg se traduit par une concentration plasmatique moyenne d'environ 83 ng/ml (n = 114), avec un intervalle de 30 à 200 ng/ml. Un traitement prolongé n'occasionne pas d'accumulation de citalopram. On n'a pas établi de relation nette entre les concentrations plasmatiques de citalopram et la réponse au traitement ou les effets secondaires.

Métabolisme : Le citalopram est métabolisé par le foie en déméthylcitalopram (DCT), en didéméthylcitalopram (DDCT), en oxyde-N-citalopram et en un dérivé désaminé de l'acide propionique. Des études *in vitro* ont démontré que le DCT, le DDCT et l'oxyde-N-citalopram inhibent aussi le recaptage neuronal de la sérotonine, mais ils sont moins sélectifs et moins puissants que la molécule mère et leur impact clinique est mineur. Le citalopram inchangé est le principal composé retrouvé dans le plasma.

Des études *in vitro* indiquent que la biotransformation du citalopram en déméthylcitalopram dépend à la fois des isoenzymes CYP 2C19 et CYP 3A4 et, dans une moindre mesure, de l'isoenzyme CYP 2D6. Une dose initiale de 10 mg est recommandée chez les métaboliseurs lents connus pour l'isoenzyme CYP 2C19 (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Élimination : La demi-vie d'élimination ($t_{1/2\beta}$) du citalopram est d'environ 37 heures (intervalle : de 30 à 42 heures), ce qui permet la recommandation d'une seule prise quotidienne. La clairance plasmatique systémique (Cl_s) du citalopram est de 0,33 l/min. Le citalopram est principalement éliminé par le foie (85 %) et le reste, par les reins. Environ 12 % (intervalle : de 6 à 21 %) de la dose quotidienne sont excrétés dans les urines sous forme de citalopram inchangé.

Populations particulières et états particuliers

Gériatrie : Des sujets âgés (4 hommes et 7 femmes, de 73 à 90 ans) ont reçu une dose de 20 mg/jour de citalopram pendant 3 à 4 semaines. Chez ces sujets âgés, on a observé des concentrations plasmatiques élevées à l'état d'équilibre (106 ng/ml), une demi-vie prolongée (de 1,5 à 3,75 jours) et une diminution de la clairance (de 0,08 à 0,3 l/min). L'élévation des concentrations plasmatiques de citalopram est survenue à un âge plus bas chez la femme que chez l'homme. Au sein de cette population de patients, on recommande des doses plus faibles et une dose maximale plus faible de citalopram (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Gériatrie**).

Insuffisance hépatique : Les paramètres pharmacocinétiques du citalopram ont été comparés chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique (3 femmes et 6 hommes, de 41 à 60 ans) et chez 12 volontaires de sexe masculin en bonne santé (de 21 à 43 ans). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, on a observé une demi-vie du citalopram environ 2 fois plus longue (83 heures vs 37 heures), une augmentation de 61 % des concentrations de citalopram à l'état d'équilibre et une diminution de 37 % de la clairance du citalopram administré par voie

orale. Ainsi, en présence d'insuffisance hépatique, on doit utiliser le citalopram avec prudence et prescrire une dose maximale plus faible (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Insuffisance hépatique et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique**).

Insuffisance rénale : Chez des patients qui présentaient une insuffisance rénale légère ou modérée (4 femmes et 3 hommes, de 30 à 55 ans), le citalopram a été éliminé plus lentement que chez 12 volontaires de sexe masculin en bonne santé (de 21 à 43 ans), la demi-vie étant de 49 heures vs 37 heures. Cependant, une insuffisance rénale légère ou modérée n'a pas eu d'influence marquée sur la cinétique du citalopram. À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune donnée sur le traitement prolongé par le citalopram chez des patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 20 ml/min).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ


Les comprimés de CTP 30 doivent être conservés dans un endroit sec, à la température ambiante, entre 15 et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition

Les comprimés de CTP 30 contiennent du bromhydrate de citalopram correspondant à 30 mg de citalopram ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, cellulose microcristalline, crospovidone, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et povidone. L'enrobage pelliculé contient du dioxyde de titane, de l'hypromellose, du lactose monohydraté et du polyéthylèneglycol.

Formes posologiques

Comprimés de 30 mg : Comprimé rond, blanc à blanc cassé, pelliculé, biconvexe, avec d'un côté l'inscription « $\frac{C}{30}$ » et de l'autre «  » qui contient 30 mg de citalopram.

Conditionnement

30 comprimés sous plaquettes alvéolées (PVC/PE/PVDC).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

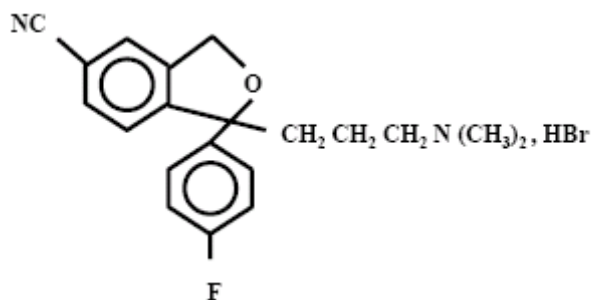
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : bromhydrate de citalopram

Nom chimique : (RS)-1-[3-(Diméthylamino)propyl]-1-(p-fluorophényl)-5-phthalancarbonitrile, bromhydrate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{20}H_{22}BrFN_2O$, 405,35

Formule structurelle :



Description : Matière cristalline dont la couleur varie du blanc au blanc cassé et n'émettant au plus qu'une faible odeur.

Point de fusion : de 185 à 188 °C

pH : de 5,5 à 6,5 (0,5 % p/v dans l'eau)

pKa : 9,5 (microtitrage)

Solubilité : eau (peu soluble)
éthanol (soluble)
chloroforme (très soluble)
éther diéthylique (très peu soluble)

Coefficient de distribution : Log P (tampon octanol/phosphate, pH 7,4) – 1,57

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives pivots de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité croisée, à répartition aléatoire et à dose unique a été réalisée à l'aide de comprimés de 40 mg de citalopram et de comprimés de 40 mg de Celexa[®] chez des sujets à jeun. On trouve ci-dessous un tableau résumant les données relatives à la biodisponibilité.

Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité
Étude à jeun (1 x 40 mg)
(Puissance non corrigée)

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)		% de coefficient des moyennes géométriques	Intervalles de confiance de 90 %
	Produit à l'étude [†]	Produit de référence*		
ASC ₀₋₇₂ (ng.h/ml)	1647,62 1673,57 (21,11)	1640,18 1676,32 (25,13)	100,5	98,33-102,62
ASC _T (ng.h/ml)	1964,48 1994,56 (20,00)	1950,66 2003,31 (27,25)	100,7	97,06-104,49
ASC ₀₋₄ (ng.h/ml)	2272,94 2335,24 (26,19)	2257,19 2327,95 (28,71)	100,7	97,77-103,71
C _{max} (ng/ml)	55,12 56,37 (22,96)	55,20 56,55 (25,83)	99,85	s.o.
T _{max} ** (h)	2,74 (43,29)	2,65 (56,68)	s.o.	s.o.
T _½ ** (h)	41,72 (23,98)	41,92 (17,26)	s.o.	s.o.

[†] Comprimés de citalopram à 40 mg (Cobalt Pharmaceuticals Inc.)

* Le produit de référence, Celexa[®] à 40 mg, fabriqué par Lundbeck Canada Inc., a été acheté au Canada.

** Les paramètres de T_{max} et de T_½ sont exprimés sous forme de moyennes arithmétiques (% de CV).

Études d'innocuité et d'efficacité

L'efficacité du citalopram dans le traitement de la dépression a été établie dans 5 études contrôlées par placebo chez des patients souffrant de dépression majeure selon les critères du DSM-III ou du DSM-III-R. La réponse au traitement a été évaluée selon les résultats obtenus sur l'échelle de dépression de Hamilton (HAMD) et/ou l'échelle de dépression de Montgomery-Asberg (MADRS), ainsi que l'échelle d'impression globale clinique CGI (*Clinical Global Impression*). Sur les échelles HAMD et MADRS, on évaluait le score total, certains éléments individuels et le pourcentage de répondeurs (la réponse se définissait comme une baisse du score total d'au moins 50 % par rapport aux valeurs de départ sur les échelles HAMD/MADRS).

Dans le cadre d'une étude à doses fixes d'une durée de 6 semaines dont l'objectif était de déterminer le lien entre la dose et la réponse, les patients ont reçu du citalopram dosé à 10, 20, 40 ou 60 mg/jour ou un placebo (n = de 129 à 131 par groupe). Chez les patients recevant 40 et 60 mg/jour, on a augmenté la dose sur une période de 4 et 8 jours respectivement. L'étude a révélé que les doses de 40 et 60 mg/jour étaient significativement plus efficaces que le placebo, mais la dose de 60 mg/jour ne s'est pas avérée plus efficace que la dose de 40 mg/jour. On n'a pas observé de supériorité statistiquement significative des doses plus faibles par rapport au placebo, sauf pour les résultats obtenus sur l'échelle MADRS; sur cette échelle, le pourcentage de répondeurs était significativement plus élevé dans tous les groupes traités par le citalopram que dans le groupe placebo.

Dans une autre étude à doses flexibles d'une durée de 4 semaines, 85 % des patients dépressifs répondaient aux critères de la mélancolie. À l'admission, 89 et 91 patients ont été répartis de façon aléatoire dans les groupes du citalopram et du placebo, respectivement. Cette étude est la seule où les hommes étaient plus nombreux que les femmes (64 vs 36 %). La dose initiale de citalopram, 20 mg/jour, pouvait être augmentée jusqu'à concurrence de la dose maximale tolérée ou de la dose maximale de 80 mg/jour. Chez les patients recevant du citalopram, on a observé une amélioration significativement plus marquée que chez les patients recevant un placebo. À la semaine 4, la dose quotidienne moyenne était de 63 mg et 52 % des patients recevaient la dose de 80 mg/jour.

Dans une étude à doses fixes d'une durée de 6 semaines, les patients ont reçu du citalopram dosé à 20 ou 40 mg/jour, ou un placebo (n = 64 à 70 par groupe). Chez les patients traités par le citalopram à 40 mg/jour, on a noté une amélioration significativement plus marquée que chez les patients recevant un placebo. La différence entre la dose la plus faible de citalopram et le placebo n'était pas significative.

Dans le cadre d'une autre étude à doses fixes d'une durée de 6 semaines, les patients ont reçu du citalopram dosé à 20 ou 40 mg/jour, ou un placebo (n = de 88 à 97 par groupe). Bien que l'amélioration observée ait été légèrement plus marquée chez les patients du groupe du citalopram que chez ceux du groupe placebo, les différences entre les groupes recevant un traitement actif et le groupe témoin n'ont pas atteint le seuil de signification statistique en raison d'un taux élevé de réponse obtenu dans le groupe placebo, c.-à-d. d'une amélioration substantielle au sein de ce groupe.

On a réalisé une étude à doses flexibles d'une durée de 6 semaines chez des sujets dépressifs âgés (l'âge moyen des hommes et des femmes était respectivement de 75 et 77 ans) afin de déterminer l'effet antidépresseur et l'innocuité du citalopram au sein de cette sous-population. Le nombre de patients ayant reçu du citalopram était de 98 et le nombre de patients ayant reçu un placebo, de 51. En vertu du protocole, les patients pouvaient être inclus dans l'étude malgré un score de départ sur l'échelle HAMD plus bas que le score généralement admis (≥ 18 dans les essais cliniques). Cependant, seul un faible pourcentage de patients avait un score sur l'échelle HAMD inférieur à 18 au départ. La dose de citalopram est passée de 10 mg/jour au départ à un maximum de 30 mg/jour. Chez les patients traités par le citalopram, comparativement aux patients recevant un placebo, on a enregistré une amélioration significativement plus marquée.

La dose finale de citalopram se chiffrait à 10, 20 et 30 mg/jour chez 5 %, 51 % et 44 % des patients, respectivement.

L'efficacité du citalopram dans la prévention des rechutes a été évaluée dans le cadre de 2 études au long cours. Les patients dépressifs qui répondaient au citalopram pendant la période initiale de 6 ou 8 semaines de traitement aigu (doses fixes de 20 ou 40 mg/jour dans une étude et doses flexibles de 20 à 60 mg/jour dans la deuxième étude) étaient répartis de façon aléatoire dans un groupe poursuivant le traitement ou un groupe recevant un placebo. Le nombre de patients ayant reçu du citalopram était de 257 et le nombre de patients ayant reçu un placebo, de 116. Dans les 2 études, chez les patients qui ont poursuivi le traitement par le citalopram comparativement à ceux qui ont reçu un placebo, on a observé un taux de rechute significativement plus bas au cours des 6 mois subséquents. Dans le cadre de l'étude à doses fixes, les taux de rechute étaient comparables pour les doses de 20 et 40 mg/jour, soit 10 % et 12 % respectivement. Parmi les patients traités par un placebo, le taux de rechute s'élevait à 31 %. Dans l'étude à doses flexibles, le taux de rechute était de 14 % et 24 % dans les groupes du citalopram et placebo, respectivement. Bien que la majorité des patients (76 %) aient poursuivi le traitement par le citalopram dosé à 20 ou 40 mg/jour pendant la majeure partie de l'étude, certains patients ont reçu 60 mg/jour, alors que quelques patients ont été maintenus à une dose inférieure à 20 mg/jour.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

Le citalopram est un mélange racémique dont l'énantiomère S (+) assure la médiation des effets pharmacologiques. L'énantiomère R (-) contribue peu à l'activité du citalopram.

Essais *in vitro*

(a) Recaptage neuronal de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine

L'effet pharmacologique principal du citalopram est l'inhibition du mécanisme de recaptage de la 5-HT. Il a été démontré que le citalopram inhibe le recaptage de la 5-HT dans les plaquettes sanguines du lapin, à une concentration inhibitrice (CI₅₀) de 14 nm. Le médicament inhibe également le recaptage de la 5-HT dans les préparations synaptosomales de tissu cérébral de rats.

Recaptage des amines ³H dans les synaptosomes de tissu cérébral de rats (CI₅₀ nm)

	5-HT	NA	DA	NA/5-HT
citalopram	1,8	8800	41 000	4889
déméthylcitalopram	7,4	780	26 000	105
didéméthylcitalopram	24	1500	12 000	63
oxyde-N-citalopram	56	3200	> 100 000	57

Les données indiquent que le citalopram constitue un inhibiteur puissant et spécifique de la 5-HT qui n'a aucune activité sur le recaptage neuronal de la noradréline (NA) ou de la dopamine (DA). Les métabolites du citalopram sont également des inhibiteurs spécifiques du recaptage de la 5-HT, mais sont moins actifs que le médicament mère. La sélectivité d'un ISRS est déterminée par le coefficient de la concentration inhibitrice du recaptage *in vitro* de la NA et de la 5-HT. Selon ce critère, le citalopram constitue un ISRS hautement sélectif.

(b) Effet sur les récepteurs des neurotransmetteurs

Le citalopram ne possède aucune affinité ou encore une très faible affinité vis-à-vis d'un grand nombre de récepteurs, notamment les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT₂, les récepteurs dopaminergiques D₁ et D₂ et les récepteurs adrénergiques α_1 -, α_2 -, β , les récepteurs histaminergiques H₁, les récepteurs muscariniques cholinergiques, ainsi que les récepteurs des benzodiazépines et des opiacés.

Une série de tests fonctionnels *in vitro* sur des organes isolés de même que des tests fonctionnels *in vivo* ont permis de confirmer l'absence d'affinité des récepteurs.

Effets sur le comportement

Dans le cadre d'un « paradigme de désespoir comportemental », les souris entraînées à nager dans un bocal finissent par devenir immobiles. Ce comportement était renversé proportionnellement à la dose de citalopram administrée.

Les précurseurs de la 5-HT, le tryptophane et la 5-HTP, entraînent chez la souris et le rat le syndrome de la 5-HT qui se caractérise par des tremblements, une hyperactivité, une démarche anormale, une lordose et une abduction des membres postérieurs. Le citalopram a potentialisé ces manifestations comportementales. Les métabolites déméthyl, didéméthyl et oxyde-N étaient moins puissants que le médicament mère.

Les tremblements de la tête caractéristiques causés par la co-administration d'un IMAO et de 5-HTP ont été potentialisés par le citalopram. Cependant, l'administration de citalopram n'a eu aucun effet sur les tremblements de la tête provoqués par la quipazine, un mimétique direct de la 5-HT, ce qui signifie que le médicament n'a pas d'activité anti-5-HT.

Le citalopram a potentialisé l'effet antinociceptif de la morphine, même s'il n'a pas d'activité antinociceptive en soi.

Dans le cadre d'un « paradigme de renforcement par la nourriture » offert à horaires variables, le citalopram n'a pas affecté la réponse de pigeons, mais a potentialisé la diminution de réponse induite par la 5-HTP.

Chez le rat, le citalopram n'a pas facilité l'autostimulation, n'a pas remplacé la d-amphétamine, le d-LSD ou le 8-OHDPAT dans le cadre d'un « paradigme de différenciation médicamenteuse » et n'a pas non plus entraîné une augmentation de la consommation d'alcool lors d'un test de préférence entre l'alcool et l'eau. En fait, lors de ce dernier test, le citalopram a en fait donné lieu

à une diminution de la consommation d'alcool. Ces essais ont permis de déterminer que le citalopram ne ferait pas l'objet d'une surconsommation et n'entraînerait pas de dépendance.

Le citalopram a présenté un léger effet protecteur contre les convulsions induites par un électrochoc à puissance maximale, les convulsions causées par l'isoniazide et les crises audiogènes. On a toutefois observé des convulsions en présence de taux plasmatiques très élevés de citalopram dans le cadre d'études de toxicité (voir **TOXICOLOGIE**).

Effets cardiovasculaires

Le citalopram a bloqué les courants médiés par des hERG exprimés de manière hétérologue dans des cellules d'ovaire de hamster chinois transfectées, à une CI_{50} de 4 μ M.

Chez des chiens conscients, une dose orale unique de 5 mg/kg de citalopram a causé d'importantes fluctuations de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Une dose de 10 mg/kg a entraîné une tachycardie et une augmentation de la tension artérielle. Le tracé de l'ECG est demeuré inchangé.

Chez des chats anesthésiés, une dose orale unique de 35 mg/kg a donné lieu à une diminution des paramètres suivants : tension artérielle moyenne, pression télédiastolique ventriculaire gauche, contractilité, rendement cardiaque, volume systolique et débit cardiaque. Il y a eu accroissement de la résistance périphérique. Parmi les anomalies du tracé d'ECG, on relevait des altérations de la conduction, des changements de rythme et l'inversion de l'onde T chez 2 des 6 chats.

D'autres effets cardiovasculaires du citalopram et d'un métabolite sont décrits à la section **TOXICOLOGIE**.

Pharmacocinétique chez les animaux

Absorption

Chez la souris, le rat et le chien, la cinétique du citalopram se caractérise par une absorption rapide et une T_{max} variant de 0,5 à 4 heures. Contrairement à ce qui se produit chez l'humain, il a été démontré qu'un important métabolisme de premier passage diminuait la biodisponibilité systémique du citalopram chez l'animal.

Distribution

L'analyse pharmacocinétique des données suivant l'administration d'une dose intraveineuse unique suggère un modèle de distribution bicompartimentale. Le médicament et les métabolites déméthylés ont été décelés à des taux élevés dans les poumons, le foie et les reins, et à des taux plus faibles dans le cœur et le cerveau. Il a été démontré que le citalopram et les métabolites déméthylés traversaient la barrière placentaire et étaient excrétés en petite quantité dans le lait. On estime que le citalopram se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 70 à 80 %, mais on ignore toutefois à quelle(s) protéine(s).

Tant chez la souris que chez le rat, les concentrations tissulaires du médicament mère de même que des métabolites déméthylés augmentaient à mesure de l'accroissement de la dose, même si

cela ne s'effectuait pas de manière proportionnelle à la dose. Le taux de métabolites didéméthylés par rapport au médicament mère était plus élevé chez le chien que chez la souris, ce qui donnait lieu à une proportion citalopram/didéméthylcitalopram inférieure chez le chien, particulièrement dans le cœur et les reins.

Métabolisme

On n'a pas relevé d'écart qualitatif majeur relativement au métabolisme du citalopram entre l'homme et les animaux. Le citalopram est métabolisé comme suit : déméthylcitalopram, didéméthylcitalopram, oxyde N-citalopram et acide propionique désaminé.

Les taux de déméthylcitalopram et de didéméthylcitalopram sont plus élevés chez la souris, le rat et le chien que chez l'humain.

Élimination

Suivant l'administration d'une dose unique, l'élimination du citalopram est rapide, sa demi-vie variant de 1,5 à 2 heures chez la souris et de 3,5 à 8 heures chez le chien. Chez le chien, la demi-vie est prolongée avec l'augmentation des doses en raison de la saturation du métabolisme de premier passage.

Suivant l'administration d'une dose de 20 mg/kg de citalopram marqué au ¹⁴C chez le rat, une proportion à peu près égale de la dose a été excrétée dans l'urine et dans les fèces, soit un taux de récupération total d'environ 80 %.

Toxicocinétique

On a établi les taux plasmatiques à la suite de nombreuses études de toxicité à long terme. Les résultats de certaines de ces études sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Espèces	Étude	Dose mg/kg	CT ^a ng/ml	DCT ^b ng/ml	DDCT ^c ng/ml
Rat ^d	Toxicité – 12 mois par voie orale (alimentation)	32	Mâles 330	474	246
			Femelles 334	391	204
		60	Mâles 690	989	497
			Femelles 826	862	290
		120	Mâles 1163	1947	758
			Femelles 1286	1655	577
Chien ^e	Toxicité – 12 mois par voie orale (capsules)	1	19	22	95
		3	350	170	314
		8	1218	586	574
Humain	Doses multiples par voie orale 6 semaines	0,3	39	13	3,7
		0,6	83	28	5,2
		0,9	121	41	6,3

a : citalopram; b : déméthylcitalopram; c : didéméthylcitalopram; d : valeur moyenne à 52 semaines; e : 2 heures suivant l'administration – Semaine 52 (groupes recevant les doses de 1 et de 3 mg/kg), Semaine 57 (groupe recevant la dose de 8 mg/kg).

Les données indiquent que les taux plasmatiques de citalopram, de même que ceux des métabolites déméthylés, sont considérablement plus élevés chez l'animal que chez l'humain. La dose approximative de 0,9 mg/kg chez l'humain correspond à la posologie maximale

recommandée, soit 60 mg/jour. Les taux plasmatiques du médicament mère, aux doses maximales, observés chez le rat et le chien, étaient environ dix fois supérieurs chez les animaux par rapport à l'humain, tandis que les taux de métabolites didéméthyl étaient presque cent fois supérieurs. Chez le rat, on n'a pas observé de concentration sans effet dans le cadre de cette étude, la dose la plus faible ayant donné lieu à une faible vacuolisation des hépatocytes avec stéatose et à l'accumulation de cellules spumeuses dans les poumons. Ces changements étaient réversibles. Chez le chien, la concentration sans effet observé était de 3 mg/kg.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Pour le citalopram, les valeurs DL₅₀ oscillaient de 900 à 1700 mg/kg après l'administration orale et de 38 à 74 mg/kg après l'administration intraveineuse. On a toutefois observé un certain degré de mortalité avec les doses se situant entre 400 et 600 mg/kg, ce qui se solde par une courbe dose-réponse très plane pour la mortalité. La sédation et les tremblements signalaient une toxicité, tandis qu'on observait des convulsions à des doses approchant ou excédant les valeurs de DL₅₀.

VALEURS DL₅₀ CHEZ LA SOURIS ET LE RAT (mg/kg de poids corporel)

Espèces	Sexe	Voie d'administration				
		intraveineuse	orale	intra-péritonéale	sous-cutanée	intra-musculaire
Souris	Mâles	72 ± 9	1140 ± 190	220 ± 9	534 ± 71	> 400
	Femelles	74 ± 10	900 ± 120	207 ± 20	-	-
Rat	Mâles	40 ± 4	1710 ± 292	157 ± 27	1950 ± 364	> 400
	Femelles	38 ± 7	1426 ± 554	133 ± 17	-	-

On a mené un certain nombre d'études de toxicité à dose unique chez le chien afin de vérifier le potentiel de toxicité cardiovasculaire du citalopram. On n'a pas observé de cardiotoxicité lors de ces études, mais on a observé des convulsions tonico-cloniques suivant l'administration orale de doses variant entre 20 et 40 mg de même qu'après la perfusion intraveineuse lente de doses se situant entre 20 et 24 mg/kg. La concentration plasmatique critique pour la survenue de convulsions se situait aux environs de 1950 ng/ml.

Toxicité à long terme

On a mené des études toxicologiques comprenant l'administration quotidienne du médicament sur des périodes allant jusqu'à 26 semaines chez la souris de même que l'administration du médicament sur des périodes allant jusqu'à 52 semaines chez le rat et le chien. Lors de ces études d'innocuité à long terme, l'évaluation des taux plasmatiques a permis de déterminer que les animaux avaient été exposés, en moyenne, à des taux de citalopram d'environ 1200 ng/ml (chiens et rats) et de 2900 ng/ml (souris) de même qu'à des taux substantiels de déméthylcitalopram (jusqu'à environ 1800 ng/ml [rats], 600 ng/ml [chiens], 1150 ng/ml [souris])

et de didéméthylcitalopram, (jusqu'à environ 650 ng/ml [rats], 600 ng/ml [chiens], 300 ng/ml [souris]). Mis à part les caractéristiques fonctionnelles et comportementales liées à une hyperstimulation de la 5-HT (p. ex., hyperactivité, tremblements, rigidité de la queue, mydriase, diminution de la consommation de nourriture, diminution de la prise de poids), les études ont donné lieu à deux observations liées au traitement chez les rongeurs, soit la stéatose hépatique et la lipidose (vacuolisation des lymphocytes). Ces deux effets étaient réversibles. On a aussi observé chez le rat des cas de dégénérescence de la rétine et d'atrophie des testicules.

Chez le chien, on a observé deux effets liés au traitement. En premier lieu, on observait des convulsions et la mort lorsque le taux plasmatique de citalopram excédait 1950 ng/ml (par voie orale ou intraveineuse). En deuxième lieu, à la suite d'une perfusion intraveineuse, on observait des arythmies ventriculaires fatales en présence de taux combinés élevés de métabolites didéméthyl (environ 300 ng/ml) et de citalopram (environ 1950 ng/ml).

Stéatose hépatique chez les rongeurs

On a observé pour la première fois une stéatose hépatique à la suite d'une étude par gavage d'une durée de trois mois chez des rats à qui on administrait entre 8 et 32 mg/kg/jour de citalopram. Tous les rats mâles ont présenté une stéatose hépatique liée à la dose, mais aucune femelle n'a été atteinte, quelle que soit la dose administrée. Une stéatose hépatique a également été observée chez des rats mâles à la suite d'une étude de quatre semaines, mais seulement à des doses considérablement plus élevées (> 160 mg/kg). Chez les femelles, il n'y a qu'une stéatose hépatique minime qui est survenue suivant l'administration d'une dose de 200 mg/kg/jour.

Lipidose (phospholipides) chez les rongeurs

La phospholipidose observée chez les rongeurs consiste en une accumulation anormale de phospholipides dans les cellules phagocytaires, c'est-à-dire les cellules qui catabolisent les biomembranes, comme c'est le cas des macrophages alvéolaires pulmonaires et des leucocytes en circulation (surtout les lymphocytes).

Une phospholipidose est apparue chez les rats recevant des doses quotidiennes de citalopram de 120 mg/kg et on a observé une légère vacuolisation des lymphocytes périphériques chez les souris suivant l'administration d'une dose quotidienne de 100 mg/kg dans le cadre d'études d'une durée respective de 52 et 26 semaines. Ces deux états étaient réversibles dans un délai de 3 à 4 semaines.

Dégénérescence/atrophie de la rétine chez le rat

Lors de l'étude de carcinogénicité chez le rat, on a relevé un léger accroissement de l'opacité du cristallin proportionnel à la dose, mais uniquement chez les rats mâles. On a aussi observé une fréquence/gravité accrue de la dégénérescence/atrophie de la rétine chez le groupe recevant la dose plus élevée (80 mg/kg/jour). La fréquence était plus élevée chez les femelles, mais plus de femelles que de mâles ont survécu à l'étude. Un pathologiste indépendant a conclu que les modifications rétinienne étaient vraisemblablement dues à un accroissement de la dilatation de la pupille causée par le médicament (mydriase), ce qui a accru le risque de dommages à la rétine du rat albinos, déjà sensible à la lumière.

Atrophie testiculaire chez le rat

Chez le rat, on a observé une atrophie des testicules suivant l'administration des doses de 60 mg/kg/jour et de 120 mg/kg/jour de citalopram dans le cadre d'une étude de toxicité d'une durée de 52 semaines.

Convulsions et mort chez le chien

Des études de toxicité ont permis de déterminer que l'administration de citalopram entraînait des arythmies ventriculaires fatales chez le chien. On a donc entrepris d'autres études afin d'élucider le mécanisme causal de cette manifestation et d'établir sa pertinence chez l'humain.

Ces études ont permis de déterminer que :

- La perfusion intraveineuse d'une dose de 20 mg/kg de citalopram entraînait des convulsions. À cette dose, le taux sanguin de citalopram s'élevait à 1950 ng/ml. La présence de diazépam, également administré par perfusion intraveineuse, permettait d'administrer des doses supérieures de citalopram, soit jusqu'à 70 mg/kg (6800 ng/ml).
- La perfusion intraveineuse du métabolite didéméthyl du citalopram, à raison de 5 à 22 mg/kg, entraînait un allongement de l'intervalle QT. Le taux sanguin du métabolite s'élevait à 300 ng/ml avec la dose de 5 mg/kg. L'allongement de l'intervalle QT était proportionnel à la dose.
- Cinq des neuf chiens sont morts des suites d'une fibrillation ventriculaire après la perfusion intraveineuse concomitante de 20 mg/kg de citalopram et de 5 mg/kg de didéméthylcitalopram (en présence de diazépam pour prévenir les convulsions). À ces doses, les taux plasmatiques de citalopram et de didéméthylcitalopram étaient respectivement de 1950 ng/ml et de 300 ng/ml.

Comme on peut le constater dans le tableau ci-dessous, on a relevé des écarts substantiels dans les taux plasmatiques de citalopram et de ses métabolites entre le chien et l'humain, aux doses thérapeutiques recommandées.

Traitement	Chien Fibrillation ventriculaire	Patients À l'état d'équilibre suivant l'administration d'une dose de 60 mg/jour de citalopram
citalopram, 20 mg/kg	1950 ng/ml	121 ng/ml
plus didéméthylcitalopram, 5 mg/kg	300 ng/ml	6,3 ng/ml

Toxicité pour la reproduction

Le citalopram n'a eu aucune incidence sur le rendement reproducteur du rat à des doses allant jusqu'à 16 mg/kg/jour (mâles) et 32 mg/kg/jour (femelles).

Lors des études de tératologie menées sur le rat, on a observé des effets sur le produit de la conception à des doses toxiques pour la mère. On a relevé une toxicité développementale minimale à une dose de 32 mg/kg/jour, toxicité qui s'est manifestée sous la forme d'une faible fréquence de résorption, d'une légère diminution du poids des fœtus et des nouveau-nés de même que de faibles délais réversibles de l'ossification et du développement postnatal.

Chez le lapin, les doses égales ou supérieures à 4,8 mg/kg/jour étaient toxiques pour les mères et l'administration de doses de 16 mg/kg/jour ou plus a entraîné des décès. Aucun effet sur le développement embryonnaire/fœtal n'a été relevé à la dose la plus élevée ayant pu être évaluée (16 mg/kg/jour).

Au cours d'une étude sur le développement embryonnaire/fœtal chez le rat, l'administration par voie orale de citalopram (32, 56 ou 112 mg/kg/jour) à des animaux gravides durant la période d'organogenèse a ralenti la croissance embryonnaire/fœtale, réduit la survie et augmenté la fréquence d'anomalies fœtales (entre autres de malformations cardiovasculaires et squelettiques) à la dose la plus forte, qui est environ 18 fois la dose maximale recommandée chez l'humain de 60 mg/jour, exprimée en fonction de la surface corporelle (en mg/m²). Cette dose a aussi été associée à une toxicité chez la mère (signes cliniques, gain pondéral moindre). La dose sans effet toxique sur le développement, de 56 mg/kg/jour, est environ 9 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, en mg/m² de surface corporelle. Durant une seconde étude sur le développement embryonnaire/fœtal chez les rats effectuée avec des doses similaires, on n'a pas noté d'augmentation du nombre d'anomalies fœtales.

Lors d'une étude chez le lapin, on n'a observé aucun effet néfaste sur le développement embryonnaire/fœtal à des doses allant jusqu'à 16 mg/kg/jour, ou environ 5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, en mg/m² de surface corporelle. Ainsi, des effets tératogènes ont été décelés à une dose toxique pour les mères lors d'une étude sur le développement embryonnaire/fœtal chez le rat, mais n'ont pas été confirmés par une deuxième étude chez le rat ni par une étude chez le lapin.

Lorsque des rates ont été traitées par le citalopram (4,8, 12,8 ou 32 mg/kg/jour) à partir d'un stade avancé de la gestation jusqu'au sevrage, un taux de mortalité accru dans les 4 jours suivant la naissance et un retard de croissance persistant ont été observés chez les petits à la plus forte dose, qui est environ 5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, en mg/m² de surface corporelle. La dose sans effet toxique de 12,8 mg/kg/jour est environ 2 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, en mg/m² de surface corporelle. Les effets sur la mortalité et la croissance des petits ont été similaires lorsque les mères ont été traitées tout au long de la gestation et au début de la période d'allaitement à des doses de 24 mg/kg/jour ou plus, soit quelque 4 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, exprimée en mg/m² de surface corporelle. On n'a pas déterminé de dose sans effet toxique durant cette étude.

Fertilité

Les données obtenues chez les animaux ont montré que le citalopram entraîne une diminution de l'indice de fertilité et de l'indice de grossesse, une réduction du nombre d'implantations et des

anomalies des spermatozoïdes, et ce, à des degrés d'exposition considérablement plus élevés que l'exposition chez l'humain.

Potentiel mutagène

Le citalopram n'a présenté aucune activité mutagène lors de la plupart des tests *in vitro* (test d'Ames à base de salmonelle; test sur les aberrations chromosomiques à l'aide de cultures de lymphocytes humains; test de mutation génétique à l'aide de cultures de cellules de lymphome de la souris L5178Y) et des tests *in vivo* (test du micronoyau; synthèse d'ADN non programmée). La mutagénicité du citalopram a toutefois été observée dans le cadre de certains essais *in vitro* (test d'Ames à base de salmonelle et test sur des cellules pulmonaires de hamster chinois).

Carcinogénicité

Le citalopram n'a présenté aucune activité cancérogène chez la souris à des doses quotidiennes variant entre 40 et 240 mg/kg (1,5 an) et chez le rat à des doses allant de 8 à 80 mg/kg (2 ans). On a relevé une fréquence accrue de carcinomes de l'intestin grêle chez les rats ayant reçu des doses de 8 mg/kg/jour et de 24 mg/kg/jour de citalopram, mais pas chez les rats traités à l'aide d'une dose de 80 mg/kg/jour.

RÉFÉRENCES

PRÉCLINIQUE/IN VITRO

1. Hyttel J, Arnt J, Sánchez C. The pharmacology of citalopram. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6: 271-285.
2. Skjelbo E, Brøsen K. Inhibitors of imipramine metabolism by human liver microsomes. *Br J Clin Pharmac* 1992; 34: 256-261.

CLINIQUE/ANALYSES

1. Ahlfors UG, Elovaara S, Harma P, *et al.* Clinical multi centre study of citalopram compared double-blindly with mianserin in depressed patients in Finland. *Nord Psykiatr Tidsskr* 1988; 42(3):201-210.
2. Andersen J, Bech P, Benjaminsen S, *et al.* Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. *Psychopharmacology* 1986; 90: 131-138.
3. Baldwin D, Johnson FN. Tolerability and safety of citalopram. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6: 315-325.
4. Baumann P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31(6): 444-469.

5. Baumann P, Souche A, Montaldi S, *et al.* A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16(4): 307-314.
6. Bertilsson L, Dahl M-L. Polymorphic drug oxidation: Relevance to the treatment of psychiatric disorders. *CNS Drugs* 1996; 5(3): 200-223.
7. Bouchard JM, Delaunay J, Delisle JP, *et al.* Citalopram versus maprotiline: a controlled clinical multicentre trial in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76: 583-592.
8. Christensen P, Thomsen HY, Pedersen OL, *et al.* Orthostatic side effects of clomipramine and citalopram during treatment for depression. *Psychopharmacology* 1985; 86: 383-385.
9. de Wilde J, Mertens C, Over KF, *et al.* Citalopram versus mianserin. A controlled, double-blind trial in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 72: 89-96.
10. Fuglum E, Rosenberg C, Damsbo N, *et al.* Screening and treating depressed patients. A comparison of two controlled citalopram trials across treatment settings: hospitalized patients vs. patients treated by their family doctors. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94(1): 18-25.
11. Gottfries CG. Scandinavian experience with citalopram in the elderly. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11(Suppl 1): 41-44.
12. Gravem A, Amthor KF, Astrup C, *et al.* A double-blind comparison of citalopram (Lu 10-171) and amitriptyline in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 75: 478-486.
13. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, *et al.* Drug interactions with newer antidepressants: Role of human cytochromes P450. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(Suppl 15): 19-27.
14. Haffmans PMJ, Timmerman L, Hoogduin CAL, *et al.* Efficacy and tolerability of citalopram in comparison with fluvoxamine in depressed outpatients: a double-blind multicentre study. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11(3): 157-164.
15. Jeppesen U, Gram LF, Vistisen K, *et al.* Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51(1): 73-78.
16. Møller SE, de Beurs P, Timmerman L, *et al.* Plasma tryptophan and tyrosine ratios to competing amino acids in relation to antidepressant response to citalopram and maprotiline. A preliminary study. *Psychopharmacology* 1986; 88: 96-100.

17. Montgomery SA, Rasmussen JGC, Lyby K, *et al.* Dose response relationship of citalopram 20 mg, citalopram 40 mg and placebo in the treatment of moderate and severe depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 6(Suppl 5): 65-70.
18. Montgomery SA, Rasmussen JGC. Citalopram 20 mg, citalopram 40 mg and placebo in the prevention of relapse of major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 6(Suppl 5): 71-73.
19. Montgomery SA, Rasmussen JGC, Tanghøj P. A 24-week study of 20 mg citalopram, 40 mg citalopram, and placebo in the prevention of relapse of major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 8: 181-188.
20. Montgomery SA, Pedersen V, Tanghøj, *et al.* The optimal dosing regimen for citalopram - a meta-analysis of nine placebo-controlled studies. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9(Suppl 1): 35-40.
21. Muldoon C. The safety and tolerability of citalopram. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11 (Suppl 1): 35-40.
22. Neuvonen PJ, Pohjola-Sintonen S, Tacke U, *et al.* Five fatal cases of serotonin syndrome after moclobemide-citalopram or moclobemide-clomipramine overdoses. *Lancet* 1993; 342: 1419.
23. Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, *et al.* A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86: 138-145.
24. Östrom M, Eriksson A, Thorson J, *et al.* Fatal overdose with citalopram. *Lancet* 1996; 348: 339-340.
25. Patris M, Bouchard J-M, Bougerol T, *et al.* Citalopram versus fluoxetine: A double-blind, controlled, multicentre, phase III trial in patients with unipolar major depression treated in general practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11(2): 129-136.
26. Priskorn M, Sidhu JS, Larsen F, *et al.* Investigation of multiple dose citalopram on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of racemic warfarin. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 199-202.
27. Robert Ph, Montgomery SA. Citalopram in doses of 20-60 mg is effective in depression relapse prevention: a placebo-controlled 6 month study. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10(Suppl 1): 29-35.
28. Rosenberg C, Damsbo N, Fuglum E, *et al.* Citalopram and imipramine in the treatment of depressive patients in general practice. A Nordic multicentre clinical study. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9(Suppl 1): 41-48.

29. Timmerman L, de Beurs P, Tan BK, *et al.* A double-blind comparative clinical trial of citalopram vs maprotiline in hospitalized depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1987; 2: 239-253.
30. Timmerman L, Haffmans PMJ, Hoogduin CAL, *et al.* Citalopram in major depression: a comparative study with fluvoxamine, preliminary results. In: Beigel A, Lopez Ibor JJ, Costa e Silva JA, eds. Past, Present and Future of Psychiatry, IX World Congress of Psychiatry, Volume II, Rio De Janeiro, Brazil, June 6-12, 1993. World Scientific, London, 1994; 982-986.
31. Von Moltke LL, *et al.* Citalopram and desmethylcitalopram in vitro: human cytochromes mediating transformation, and cytochrome inhibitory effects. *Biol Psychiatry* 1999; 46 (6): 839-849
32. Witchel HJ, *et al.* Inhibitory actions of the selective serotonin re-uptake inhibitor citalopram on HERG and ventricular L-type calcium currents. *FEBS Letters* 2002, 512:59-66.
33. Monographie de Celexa[®] (Lundbeck Canada, Montréal, Québec). N^o de contrôle 149419. Date de révision : 10 janvier 2012.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrCTP 30^{MD}
(Comprimés de citalopram USP)

Ce feuillet constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente de CTP 30 au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet est un résumé et ne donne pas tous les renseignements relatifs à CTP 30. Consultez votre médecin ou pharmacien si vous avez des questions sur le médicament.

Veillez lire ces renseignements avant de commencer à prendre votre médicament, même si vous avez déjà pris ce médicament auparavant. Conservez ce feuillet pendant que vous prenez CTP 30, car vous pourriez vouloir vous y référer. Gardez toujours tous les médicaments hors de la portée des enfants.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

CTP 30 vous a été prescrit par votre médecin pour soulager vos symptômes de dépression. Un traitement à l'aide de ce type de médicaments est plus sécuritaire et efficace si vous et votre médecin êtes en mesure de bien discuter de la façon dont vous vous sentez.

Effets de ce médicament :

CTP 30 appartient à un groupe de médicaments appelés antidépresseurs, plus précisément à la famille de médicaments appelés inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS).

On croit que CTP 30 agit en augmentant les quantités d'une substance chimique appelée sérotonine (5-hydroxytryptamine) dans le cerveau.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre CTP 30 :

- En même temps que le pimozide.
- Si vous prenez actuellement ou avez récemment pris des antidépresseurs à base d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (p. ex., sélétiline, moclobémide).
- Si vous êtes allergique à ce médicament ou à tout autre ingrédient entrant dans sa formulation (pour obtenir la liste de ces ingrédients, veuillez consulter la section « Ingrédients non médicinaux »).
- Cessez de prendre CTP 30 et communiquez immédiatement avec votre médecin si vous éprouvez une réaction allergique ou un quelconque effet secondaire grave.
- Si vous avez reçu un diagnostic de syndrome du QT long congénital.

Ingrédient médicinal :

Bromhydrate de citalopram.

Ingrédients non médicinaux :

Amidon de maïs, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, eau, hypromellose, lactose monohydraté, polyéthylèneglycol, povidone, stéarate de magnésium.

Formes posologiques :

Comprimés de 30 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Un traitement à l'aide de ce type de médicaments est plus sécuritaire et efficace si vous et votre médecin êtes en mesure de bien discuter de la façon dont vous vous sentez.

CTP 30 ne doit pas être utilisé chez des enfants de moins de 18 ans.

Apparition ou aggravation de problèmes émotionnels ou comportementaux

Plus particulièrement au cours des premières semaines de traitement ou lorsque les doses sont ajustées, quelques patients prenant des médicaments de ce type pourraient voir leur état s'aggraver au lieu de s'améliorer. On pourrait observer l'apparition ou l'aggravation de sentiments d'agitation, d'hostilité, d'anxiété ou d'impulsivité, ou des pensées de suicide, d'automutilation ou de mal à autrui. Les pensées et les comportements suicidaires peuvent survenir à n'importe quel âge, mais les patients de 18 à 24 ans sont plus à risque. Si vous éprouvez ces symptômes, ou si vous les constatez chez les personnes dont vous prenez soin, **consultez immédiatement votre médecin**. Une surveillance étroite par un médecin est nécessaire dans une telle situation. **Ne prenez pas vous-même la décision d'arrêter la prise de votre médicament.**

Vous êtes plus susceptible d'avoir des pensées suicidaires si vous avez déjà eu des idées d'automutilation.

Il pourrait être utile d'informer un membre de votre famille ou un ami proche que vous êtes dépressif ou avez des troubles de l'anxiété, et de lui demander de lire ce feuillet. Vous pouvez demander à cette personne de vous prévenir si elle pense que votre dépression ou votre anxiété s'aggrave ou si des changements dans votre comportement l'inquiètent.

Effets sur la grossesse et les nouveau-nés

Si vous prenez ou utilisez CTP 30 et venez juste d'apprendre que vous êtes enceinte, vous devez le dire immédiatement à votre médecin. Vous devez aussi parler à votre médecin si vous prévoyez devenir enceinte.

Complications possibles à la naissance (dues à la prise de tout antidépresseur récent, dont CTP 30) :

Des rapports faits après la commercialisation indiquent que certains nouveau-nés dont la mère prenait un ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) comme le citalopram ou un

autre antidépresseur récent au cours de la grossesse ont subi des complications à la naissance nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par gavage. Les symptômes signalés incluent : difficulté à s'alimenter et/ou à respirer, crises convulsives, muscles tendus ou trop relâchés, agitation et pleurs constants. Dans la plupart des cas, le nouvel antidépresseur avait été pris durant le troisième trimestre de la grossesse. Ces symptômes correspondent soit à un effet indésirable direct de l'antidépresseur sur le bébé ou encore, possiblement, à un syndrome causé par l'arrêt soudain du médicament. Ces symptômes disparaissent normalement avec le temps. Toutefois, si votre bébé présente un de ces symptômes, communiquez avec votre médecin le plus tôt possible.

Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né et nouveaux antidépresseurs :

Des données préliminaires suggèrent que l'utilisation d'ISRS pendant la deuxième moitié de la grossesse pourrait être associée à un taux accru d'une maladie pulmonaire grave appelée hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN) qui cause des difficultés respiratoires chez les nouveau-nés peu après la naissance. Selon l'étude, les bébés atteints d'HPPN à la naissance étaient, par rapport aux bébés en bonne santé, 6 fois plus susceptibles d'avoir été exposés à des ISRS. Dans la population générale, le nombre de cas d'HPPN est d'environ 1 ou 2 par 1000 nouveau-nés.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez un ISRS ou un autre antidépresseur récent, vous devez discuter avec votre médecin des risques et bienfaits des diverses options de traitement. Il est très important de NE PAS cesser de prendre ces médicaments sans avoir d'abord consulté votre médecin.

Risque de fractures osseuses :

La prise de CTP 30 peut augmenter votre risque de fractures osseuses si vous êtes une personne âgée, si vous êtes atteint d'ostéoporose ou si vous présentez d'autres facteurs de risque majeurs de fracture osseuse. Vous devez faire preuve d'une grande prudence afin d'éviter les chutes, particulièrement si vous êtes étourdi ou si votre tension artérielle est basse.

Glaucome à angle fermé :

CTP 30 peut causer une dilatation de la pupille pouvant déclencher une crise aiguë de glaucome chez le patient dont les angles oculaires sont étroits. Un examen des yeux avant le début du traitement par CTP 30 pourrait vous aider à déterminer si vous risquez de développer un glaucome à angle fermé. Obtenez une aide médicale d'urgence si :

- vous avez des douleurs aux yeux;
- votre vue change;
- vos yeux ou le pourtour de ceux-ci enflent ou deviennent rouges.

AVANT de prendre CTP 30, informez votre médecin ou votre pharmacien :

- De tous vos problèmes médicaux, y compris les problèmes cardiaques, les antécédents de crises convulsives, les maladies maniaco-dépressives, les maladies du foie ou des

reins ou le diabète.

- Si vous avez un trouble hémorragique ou vous avez appris que vous avez une faible numération plaquettaire.
- Si vous avez un allongement de l'intervalle QT/QTc ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT/QTc.
- Si vous avez des antécédents personnels d'évanouissements.
- Si vous avez des antécédents familiaux de mort subite de cause cardiaque avant l'âge de 50 ans.
- Si vous avez des troubles de l'équilibre électrolytique (p. ex., faible taux de potassium, de magnésium ou de calcium dans le sang) ou des maladies qui pourraient perturber l'équilibre électrolytique (p. ex., vomissements, diarrhée, déshydratation).
- Si vous avez un glaucome ou une pression élevée dans les yeux.
- Si vous avez un trouble de l'alimentation ou suivez un régime alimentaire strict.
- Si vous vous êtes récemment fracturé un os ou si l'on vous a dit que vous souffrez d'ostéoporose ou que vous avez des facteurs de risque d'ostéoporose.
- Si vous êtes enceinte ou pensez le devenir, ou si vous allaitez.
- De tout médicament (sous ordonnance ou en vente libre) que vous prenez ou que vous avez pris au cours des 14 derniers jours, particulièrement s'il s'agit d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), de pimozide, de tout autre antidépresseur, de triptans utilisés contre les migraines, de lithium, de tramadol ou de médicaments contenant du tryptophane.
- Vos habitudes de consommation d'alcool et/ou de drogues illicites.
- De tous les produits naturels ou à base de plantes médicinales que vous prenez (p. ex., millepertuis).
- Si vous conduisez un véhicule ou effectuez des tâches dangereuses pendant votre travail.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Interactions médicamenteuses graves **Ne prenez pas CTP 30 si vous prenez ou avez récemment pris l'un des produits suivants :**

- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (p. ex., phénelzine, tranylcypromine, moclobémide ou sélégiline)
- Pimozide
- Linézolide (un antibiotique)
- Bleu de méthylène (par voie intraveineuse)

La liste ci-dessous énumère une partie, mais pas la totalité, des médicaments qui peuvent augmenter le risque d'effets secondaires au cours d'un traitement par CTP 30. Vous devez vérifier avec votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre n'importe quel autre médicament (sous ordonnance/en vente libre ou naturels/à base de plantes médicinales) avec CTP 30. Les médicaments suivants, entre autres, peuvent interagir avec CTP 30 :

- Médicaments pour les troubles du rythme cardiaque (antiarythmiques)
- Antipsychotiques
- Opiacés contre la douleur
- Médicaments contre les infections
- Médicaments contre les nausées et les vomissements
- Médicaments contre le cancer
- Médicaments contre l'asthme
- Diurétiques (médicaments qui augmentent la quantité d'urine)
- Carbamazépine
- Autres ISRS (par ex., Cipralax® [escitalopram]) ou tout autre antidépresseur (par ex., imipramine, désipramine)
- Lithium
- Tryptophane
- Cimétidine
- Triptans (p. ex., sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan)
- Fluconazole, kétoconazole, itraconazole
- Érythromycine
- Warfarine
- Oméprazole
- Tout produit à base de plantes médicinales, comme le millepertuis
- Certains médicaments qui peuvent modifier la coagulation du sang et augmenter les saignements, comme les anticoagulants oraux (par ex., warfarine, dabigatran), l'acide acétylsalicylique (par ex., Aspirin) et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène).
- Certains médicaments pour traiter la douleur comme le fentanyl (utilisé pour l'anesthésie ou le traitement de la douleur chronique), le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine.
- Certains médicaments utilisés pour traiter la toux, comme le dextrométhorphan.

Évitez de consommer de l'alcool pendant que vous prenez CTP 30.

Les médicaments de la même classe que CTP 30 peuvent augmenter le risque de saignements tels que les saignements de nez, les ecchymoses (bleus) et même les hémorragies potentiellement mortelles. Ce risque est plus grand si vous avez des antécédents de troubles hémorragiques ou si vous prenez d'autres médicaments qui ont un effet connu sur les plaquettes.

Le traitement par un ISRS chez des patients atteints de diabète peut entraîner des troubles de l'équilibre glycémique (hypoglycémie et hyperglycémie).

Informez votre médecin de tous les médicaments (sous ordonnance ou en vente libre) et de tous les produits de santé naturels que vous prenez ou pensez prendre.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

- Il est important que vous preniez CTP 30 exactement comme votre médecin vous l'a indiqué.
 - La dose habituelle prescrite par votre médecin est de 20 mg par jour, à prendre une fois par jour de préférence au même moment de la journée. Si vous êtes une personne âgée, votre médecin peut vous prescrire une dose plus faible. Cette dose peut être augmentée. Ne modifiez jamais votre dose de CTP 30 ni celle d'une personne que vous aidez, à moins que votre médecin vous dise de le faire. Vous devez suivre à la lettre les consignes sur la prise du médicament. Ne dépassez jamais la dose prescrite.
- Avalez les comprimés en entier avec de l'eau. Ne les croquez pas. CTP 30 peut être pris avec ou sans nourriture.
- Vous devez continuer à prendre CTP 30 même si vous ne vous sentez pas mieux, puisque le médicament peut prendre plusieurs semaines avant d'agir. L'amélioration peut être progressive.
- Continuez à prendre CTP 30 aussi longtemps que votre médecin vous le recommande. Ne cessez pas soudainement de prendre vos comprimés même si vous commencez à mieux vous sentir, à moins que votre médecin ne vous dise d'arrêter. Votre médecin peut vous demander de continuer à prendre CTP 30 pendant plusieurs mois. Continuez à suivre les directives de votre médecin.

Surdose :

En cas de surdose du médicament, communiquez avec un médecin, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région immédiatement, même si vous n'avez pas de symptômes. Apportez le contenant de CTP 30 chez le médecin ou à l'hôpital.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez la dose suivante au moment prévu. Ne prenez pas une double dose pour compenser une dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

- CTP 30 peut causer des effets indésirables (effets secondaires). Ces effets secondaires peuvent comprendre la fatigue, la sécheresse de la bouche, l'augmentation de la sudation, les tremblements, les nausées, la diarrhée, la somnolence, les troubles de l'éjaculation et les infections des voies respiratoires supérieures.
- Communiquez avec votre médecin avant d'arrêter votre traitement ou de réduire la dose de citalopram. Des symptômes tels que des étourdissements, des rêves anormaux, des sensations de chocs électriques, de l'agitation, de l'anxiété, de l'indifférence émotionnelle, de la

difficulté à se concentrer, des maux de tête, des migraines, des tremblements, des nausées, des vomissements, de la transpiration ou d'autres symptômes peuvent survenir à la suite de l'arrêt du traitement ou d'une réduction de la dose de citalopram. De tels symptômes peuvent également survenir si une dose est oubliée. Ces symptômes disparaissent habituellement sans traitement. Si vous éprouvez ces symptômes ou tout autre symptôme, dites-le immédiatement à votre médecin. Il pourrait alors ajuster la dose de citalopram pour atténuer les symptômes.

- Les effets secondaires sont souvent d'intensité légère et peuvent disparaître après quelques jours. S'ils sont inconfortables ou s'ils persistent, ou si vous éprouvez tout autre effet secondaire inhabituel pendant que vous prenez CTP 30, veuillez consulter votre médecin.
- CTP 30 n'a habituellement aucune incidence sur les activités normales de la vie quotidienne. Toutefois, vous ne devez pas conduire un véhicule ou faire fonctionner de la machinerie lourde jusqu'à ce que vous soyez certain que CTP 30 ne vous nuit pas.
- Des rapports faits après la commercialisation suggèrent que certains nouveau-nés dont la mère prenait un ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) comme le citalopram ou un autre antidépresseur récent au cours de la grossesse ont subi des complications à la naissance nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par gavage. Les symptômes signalés incluent : difficulté à s'alimenter et/ou à respirer, crises convulsives, muscles tendus ou trop relâchés, agitation et pleurs constants. Dans la plupart des cas, le nouvel antidépresseur avait été pris durant le troisième trimestre de la grossesse. Ces symptômes correspondent soit à un effet indésirable direct de l'antidépresseur sur le bébé ou encore, possiblement, à un syndrome causé par l'arrêt soudain du médicament. Ces symptômes disparaissent normalement avec le temps. Toutefois, si votre bébé présente un de ces symptômes, communiquez avec votre médecin le plus tôt possible.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez un ISRS ou un autre antidépresseur récent, vous devez discuter avec votre médecin des risques et bienfaits des diverses options de traitement. Il est très important de NE PAS cesser de prendre ces médicaments sans avoir d'abord consulté votre médecin.

Si vous ressentez des symptômes d'un possible trouble du rythme cardiaque, tels que des étourdissements, des palpitations, des évanouissements ou des crises convulsives, vous devez recevoir des soins médicaux sans tarder.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez immédiatement votre médecin ou pharmacien		Obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Faible numération plaquettaire : Ecchymoses (bleus) ou saignement inhabituel de la peau ou d'autres parties du corps		X	
	Manie : comportements et pensées hyperactifs		X	
Rare	Syndrome sérotoninergique : combinaison de symptômes qui peut comprendre : agitation, confusion, tremblements, secousses musculaires soudaines, forte fièvre			X
	Glaucome : augmentation de la pression dans les yeux, douleur aux yeux et vision floue		X	
	Faible taux de sodium dans le sang : symptômes de fatigue, de faiblesse, de confusion associés à une douleur, une raideur et un manque de coordination des muscles		X	
	Saignement gastro-intestinal : vomissement de sang ou sang dans les selles		X	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez immédiatement votre médecin ou pharmacien		Obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très rare	Crises convulsives : perte de conscience avec tremblements incontrôlables			X
	Trouble du foie : symptômes comprenant nausées, vomissements, perte d'appétit associés à des démangeaisons, un jaunissement de la peau ou des yeux et une urine foncée		X	
Voir Mises en garde et précautions	Akathisie : agitation et incapacité de rester assis ou immobile		X	
	Apparition ou aggravation de problèmes émotionnels ou comportementaux		X	
Fréquence inconnue	Fréquence ou rythme cardiaque anormal(e), palpitations, évanouissement		X	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez immédiatement votre médecin ou pharmacien		Obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Signes de réactions cutanées graves : p. ex., syndrome de Stevens-Johnson (éruption cutanée, rougeur de la peau, formation d'ampoules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, desquamation de la peau, accompagnées de fièvre, frissons, maux de tête, toux, douleurs corporelles)			X

Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous éprouvez des effets secondaires inattendus pendant que vous prenez CTP 30, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

- GARDEZ HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.
- Conservez à la température ambiante (de 15 à 30 °C) dans un endroit sec.
- Gardez le contenant bien fermé.
- Si votre médecin vous dit d'arrêter de prendre votre médicament, vous devez retourner les comprimés restants à votre pharmacien, à moins que votre médecin ne vous dise de les conserver chez vous.

N'OUBLIEZ PAS : Ce médicament est pour VOUS. Seul un médecin peut le prescrire. Vous ne devez donc jamais en offrir à une autre personne, même si ses symptômes semblent identiques aux vôtres.

**DÉCLARATION DES EFFETS
SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, au numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, sans frais, au 1-866-678-6789 ou
 - par la poste au :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé en communiquant avec le commanditaire, Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc., au : 1-866-260-6291.

Ce feuillet a été préparé par :
Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.
6790 Century Ave.
Mississauga (Ontario)
L5N 2V8
Canada

Dernière révision : 2 mars 2017