MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr RIVA-CITALOPRAM

Comprimés de citalopram, BP

10 mg, 20 mg et 40 mg de citalopram, sous forme de bromhydrate de citalopram

Antidépresseur

LABORATOIRE RIVA INC.
660 Boul. Industriel
Blainville, Québec
J7C 3V4

www.labriva.com

Date de révision:
22 decembre 2016

Numéro de contrôle: 200906

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 13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 27
SURDOSAGE 29
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 31
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 33
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 33

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 34
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 37
TOXICOLOGIE 41
RÉFÉRENCES 45

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 48

PrRIVA-CITALOPRAM

Comprimés de citalopram, BP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé/ 10 mg, 20 mg, 40 mg, sous forme de citalopram	Cellulose microcristalline, Dioxyde de silice colloïdal, Dioxyde de titanium, Glycolate d'amidon sodique, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylméthylcellulose, Monohydrate de lactose, Polyéthylèneglycol et Stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes
RIVA-CITALOPRAM (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 bromhydrate de citalopram que chez les patients recevant un placebo dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo qui ont été réalisées sur une période de 24 semaines chez des patients qui avaient répondu à 6 ou 8 semaines de traitement symptomatique par le bromhydrate de citalopram (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Néanmoins, le médecin qui opte pour un traitement prolongé par bromhydrate de citalopram doit périodiquement réévaluer l'intérêt du traitement à long terme chez son patient.

Gériatrie (≥ 65 ans) :
Au sein de la population âgée, on recommande des doses plus faibles et une dose maximale plus faible (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Gériatrie** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie).**

Pédiatrie (< 18 ans) :
RIVA-CITALOPRAM n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation**).

CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui présentent une hypersensibilité au bromhydrate de citalopram ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **Formes posologiques, composition et conditionnement** de la monographie.

INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE

Des réactions graves ont été signalées chez des patients qui recevaient en concomitance un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) et un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou du moclobémide, un IMAO réversible, et chez des patients qui ont commencé à prendre un IMAO peu de temps après avoir mis fin à leur traitement par un ISRS (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). L'administration concomitante d'un ISRS et d'un IMAO a été associée à des réactions indésirables 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 progressant vers le delirium et le coma. Dans certains cas, les symptômes étaient évocateurs d'un syndrome sérotoninergique.

Il est donc recommandé de ne pas prescrire le citalopram en association avec un IMAO ou d'attendre 14 jours après l'arrêt d'un traitement par un IMAO (y compris le linézolide, un antibiotique inhibant la monoamine oxydase de manière non sélective et réversible, ainsi que le bleu de méthylène, un IMAO) avant d'amorcer un traitement par le citalopram. De même, un délai de 14 jours après l'arrêt d'un traitement par le citalopram doit s'écouler avant 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 comparative sur le citalopram (mélange racémique) indiquent que l'usage concomitant des deux médicaments est associé 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

RIVA-CITALOPRAM (bromhydrate de citalopram) est contre-indiqué en présence d'un allongement connu de l'intervalle QT ou d'un syndrome du QT long congénital (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire/Allongement de l'intervalle QT; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre du programme de pharmacovigilance; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, SURDOSAGE).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

GÉNÉRALITÉS

RISQUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, VOIRE D'AUTOMUTILATION :

Enfants et adolescents : Données tirées d'essais cliniques comparatifs avec placebo

- **Des analyses récentes de bases de données d'essais cliniques sur l'innocuité des ISRS et des autres antidépresseurs de nouvelle génération laissent supposer que l'utilisation de ces médicaments chez des patients de moins de 18 ans pourrait être associée à des changements comportementaux et émotifs et peut- être même comporter un risque accru d'idées et de comportements suicidaires par rapport à un placebo.**
- **Le petit nombre de patients dans les bases de données d'essais cliniques et la variabilité des taux enregistrés dans les groupes placebo ne permettent pas de tirer des conclusions fiables quant à l'innocuité relative de ces médicaments.**

Adultes, enfants et adolescents : Données supplémentaires

- **Lors d'essais cliniques et de programmes de pharmacovigilance sur les ISRS et les autres antidépresseurs de nouvelle génération – lesquels essais ou programmes englobaient à la fois des enfants, des adolescents et des adultes – on a signalé des effets indésirables sévères de type agitation couplés à des actes d'automutilation ou à des comportements agressifs à l'égard d'autrui. Ces effets indésirables de type agitation sont les suivants : acathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, agressivité, dépersonnalisation. Dans certains cas, ces effets indésirables sont apparus plusieurs semaines après le début du traitement.**

- **Il est conseillé de suivre rigoureusement l'état clinique du patient, peu importe son âge, afin de déceler les idées suicidaires ou tout autre indice du risque de comportement suicidaire. Cette surveillance inclut les changements comportementaux et émotifs de type agitation.**

La FDA a publié une méta-analyse d'essais cliniques avec placebo sur l'emploi d'antidépresseurs chez des adultes de 18 à 24 ans atteints de troubles psychiatriques selon laquelle les antidépresseurs augmentent le risque de comportement suicidaire par rapport au placebo.

Symptômes de retrait

On NE doit PAS mettre fin abruptement au traitement par le citalopram en raison du risque de symptômes de retrait. Lorsque le médecin décide d'arrêter un 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.

ABANDON DU TRAITEMENT PAR LE CITALOPRAM

Il est fréquent que l'abandon du traitement s'accompagne de symptômes, surtout si l'arrêt est soudain (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables secondaires à l'abandon du traitement [ou à une diminution de la dose]**).

L'abandon du traitement exige une surveillance des symptômes parfois associés au retrait du médicament. Le risque d'apparition de ces symptômes est fonction de plusieurs facteurs, notamment la durée du traitement, la posologie et le rythme auquel on réduit la dose. Les réactions signalées le plus souvent sont les étourdissements, les troubles sensoriels (y compris les paresthésies), les troubles du sommeil (y compris l'insomnie et les rêves intenses), l'agitation ou l'anxiété, les nausées et/ou les vomissements, les tremblements et les céphalées.

Ces symptômes sont généralement légers ou modérés, mais ils peuvent être sévères chez certains patients. Habituellement, ils se manifestent dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement, mais on a signalé de rares cas où l'oubli d'une dose avait provoqué leur apparition.

En règle générale, ces symptômes se résorbent spontanément dans un délai de 2 semaines, mais ils peuvent persister de 2 à 3 mois, voire davantage, chez certains patients.

Pour ces raisons, on conseille de diminuer graduellement la dose de citalopram sur plusieurs semaines ou mois, en fonction des besoins du patient (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Abandon du traitement par RIVA-CITALOPRAM**).

Si des symptômes intolérables surviennent après une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement, on doit ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables secondaires à l'abandon du traitement [ou à une diminution de la dose]** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Abandon du traitement par RIVA-CITALOPRAM**).

Traitement par le citalopram pendant la grossesse – Effets sur les nouveau-nés
Lors d'études sur la reproduction chez l'animal, on a constaté qu'à des doses supérieures aux doses thérapeutiques chez l'être humain, le citalopram avait des effets délétères, notamment tératogènes, sur le développement embryonnaire, fœtal et postnatal (voir **TOXICOLOGIE, Toxicité pour la reproduction**). Comme on n'a pas mené d'études en bonne et due forme chez la femme enceinte, on ne devrait prescrire du citalopram pendant la grossesse que si les avantages éventuels du traitement l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Des cas rapportés dans le cadre du programme de pharmacovigilance indiquent que quelques nouveau-nés exposés à un ISRS et à d'autres antidépresseurs vers la fin du troisième trimestre ont eu des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, un soutien respiratoire et une alimentation par gavage. Ces complications peuvent survenir dès l'accouchement. Lorsqu'il prescrit du citalopram à une patiente enceinte pendant le troisième trimestre, le médecin doit soupeser soigneusement les risques en regard des bienfaits éventuels du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes** et **Femmes qui allaitent**, et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

INTERFÉRENCE AVEC LA FONCTION COGNITIVE ET LE RENDEMENT MOTEUR
Lors d'études réalisées chez des volontaires en bonne santé, le bromhydrate de citalopram dosé à 40 mg/jour n'a pas altéré la fonction cognitive ni le rendement psychomoteur. Cependant, les

psychotropes peuvent altérer le jugement, la pensée ou les capacités motrices. Il faut donc déconseiller aux patients de conduire un véhicule ou de manier des machines dangereuses avant d'être raisonnablement certains de l'absence d'effets négatifs de RIVA-CITALOPRAM à cet égard.

Risque de fracture osseuse
Des études épidémiologiques mettent en lumière un risque accru de fracture osseuse après exposition à certains antidépresseurs, y compris les ISRS et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Ce dernier est, semble-t- il, plus élevé en début de traitement, mais on a observé une hausse significative du risque à des stades plus avancés du traitement. On doit donc prendre en compte la possibilité d'une fracture pendant un traitement par RIVA-CITALOPRAM. Si le patient est âgé ou particulièrement vulnérable aux fractures osseuses, il faudra le mettre en garde contre les effets indésirables qui augmentent le risque de chute, tels que les étourdissements et l'hypotension orthostatique, surtout au début du traitement, mais aussi peu après le retrait du médicament. Des données préliminaires tirées d'études d'observation révèlent un lien entre les ISRS/IRSN et la faible densité minérale osseuse chez les hommes et les femmes d'un certain âge. D'ici à la parution d'autres données, on ne saurait exclure la possibilité qu'un traitement au long cours par des ISRS/IRSN, y compris le bromhydrate de citalopram, diminue la densité minérale osseuse, ce qui pourrait poser problème chez le patient atteint d'ostéoporose ou très vulnérable aux fractures osseuses.

D'autres PRÉCAUTIONS sont énumérées ci-après.

CARCINOGENÈSE ET MUTAGENÈSE

Les données obtenues chez les animaux figurent dans la partie II, à la rubrique TOXICOLOGIE.

CARDIOVASCULAIRE

UTILISATION CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT DE TROUBLES CARDIAQUES
Le citalopram n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique chez des patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de troubles cardiaques instables. Les patients souffrant de tels troubles étaient généralement exclus des études cliniques précédant la commercialisation.

Lors d'études cliniques, le bromhydrate de citalopram a entraîné une diminution légère, mais statistiquement significative, de la fréquence cardiaque (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, ECG**). Par conséquent, la prudence s'impose lorsque le citalopram est administré à des patients dont la fréquence cardiaque est déjà lente.

ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT ET TORSADE DE POINTES
Le bromhydrate de citalopram peut entraîner un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT (voir CONTRE-INDICATIONS; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre du programme de pharmacovigilance; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; SURDOSAGE).

Des torsades de pointes, des épisodes de fibrillation ventriculaire, des arrêts cardiaques et des morts subites ont été signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance du bromhydrate de citalopram. La torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire polymorphe. En général, le risque de torsade de pointes augmente parallèlement à l'ampleur de l'allongement de l'intervalle QT/QTc imputable au traitement médicamenteux. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou se manifester par des étourdissements, des palpitations, des syncopes ou des crises convulsives. Si elle persiste, la torsade de pointes peut évoluer vers une fibrillation ventriculaire et la mort subite cardiaque.

On a réalisé un essai croisé à double insu avec randomisation chez des sujets sains (N=119) afin d'examiner, comparativement à un placebo et en présence d'un agent de validation, les effets du citalopram à raison de 20 mg/jour et de 60 mg/jour sur les intervalles à l'ECG (intervalle QTcNi modifié à l'aide d'une formule de correction individuelle) lorsqu'il était administré selon un schéma à doses multiples progressives (9 jours à 20 mg/jour, 4 jours à 40 mg/jour, 9 jours à 60 mg/jour). L'écart moyen maximal (borne supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 %) par rapport au groupe placebo se chiffrait à 8,5 (10,8) et à 18,5 (21,0) msec pour le citalopram à 20 mg et à 60 mg, respectivement. L'effet de la dose de 40 mg/jour n'a pas été étudié, mais on prévoit qu'il serait d'environ 13 ms (valeur estimée selon l'intervalle QTcNI).

- Le bromhydrate de citalopram ne doit pas être administré à une dose supérieure à 40 mg/jour.
- Chez les métaboliseurs lents au niveau de la CYP2C19 ou les patients qui prennent de la cimétidine ou un autre inhibiteur de la CYP2C19 en concomitance, le bromhydrate de citalopram ne doit pas être administré à une dose supérieure à 20 mg/jour.
- Une hypokaliémie et une hypomagnésémie doivent être corrigées avant le début du traitement et faire l'objet d'un dépistage périodique.
- Il est recommandé de surveiller l'ECG chez les patients présentant des facteurs de risque de torsade de pointes, comme une insuffisance cardiaque congestive, un infarctus du myocarde récent, une bradyarythmie, chez les patients qui prennent en concomitance des médicaments qui allongent l'intervalle QT et chez ceux dont le métabolisme serait altéré, p. ex. les insuffisants hépatiques.

ENDOCRINIEN/MÉTABOLISME

PATIENTS DIABÉTIQUES

Le bromhydrate de citalopram n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique chez des diabétiques, puisque le diabète était un critère d'exclusion des études cliniques. Bien que 13 patients aient reçu de l'insuline pendant les études, le nombre est trop faible pour déterminer si le bromhydrate de citalopram modifie la réponse à l'insuline. De rares cas d'hypoglycémie ont été signalés. Les ISRS peuvent altérer l'équilibre glycémique (hypoglycémie et hyperglycémie) chez un patient diabétique. RIVA-CITALOPRAM doit être utilisé avec prudence chez les diabétiques qui prennent de l'insuline ou d'autres antidiabétiques.

HÉMATOLOGIQUE

SAIGNEMENTS ANORMAUX

La prise d'ISRS et d'IRSN, dont le bromhydrate de citalopram, peut augmenter le risque de survenue d'un épisode hémorragique en causant une perturbant l'agrégation plaquettaire. Le risque peut être encore plus grand si le patient prend en concomitance de l'acide acétylsalicylique (AAS), des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de la warfarine ou d'autres anticoagulants. On a démontré, par des cas isolés et des études épidémiologiques (études cas/témoins et études de cohortes), qu'il existait un lien entre la prise d'agents qui nuisent au recaptage de la sérotonine et la survenue d'hémorragies digestives. Les épisodes hémorragiques associés à la prise d'ISRS et d'IRSN allaient de l'ecchymose à l'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital, en passant par les hématomes, les épistaxis et les pétéchies.

On doit prévenir les patients du risque d'hémorragie associé à l'usage concomitant de RIVA-CITALOPRAM et d'AINS, d'AAAS ou d'autres médicaments ayant des effets sur la coagulation (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). La prudence est conseillée chez les patients ayant des antécédents de troubles hémorragiques ou des facteurs de prédisposition (p. ex., thrombocytopénie).

HÉPATIQUE/BILIAIRE/PANCRÉATIQUE

INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Chez l'insuffisant hépatique, on a observé une diminution significative de la clairance de même qu'une augmentation significative des concentrations plasmatiques et de la demi-vie d'élimination du bromhydrate de citalopram (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières, Insuffisance hépatique**). Par conséquent, en présence d'insuffisance hépatique, on recommande d'utiliser RIVA-CITALOPRAM avec prudence et de réduire la dose maximale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique**).

NEUROLOGIQUE

CRISES CONVULSIVES

Le bromhydrate de citalopram n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique chez des patients souffrant de crises convulsives, puisque ces patients étaient exclus de la recherche clinique précédant la commercialisation du bromhydrate de citalopram. Lors des études cliniques, on a observé des crises convulsives chez 0,25 % des patients recevant du bromhydrate de citalopram et chez 0,23 % des patients recevant un placebo. Comme pour les autres antidépresseurs, RIVA-CITALOPRAM doit être employé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives. L'apparition de crises convulsives commande l'arrêt du traitement.

ÉVÉNEMENTS ÉVOCATEURS DU SYNDROME SÉROTONINERGIQUE OU DU SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES

Il est arrivé, quoique rarement, que des manifestations s'apparentant au syndrome sérotoninergique ou au syndrome malin des neuroleptiques soient signalées durant le traitement

par un ISRS, dont le citalopram, en particulier lorsque celui-ci était administré en concomitance avec d'autres médicaments sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques. Comme ces syndromes peuvent avoir des conséquences mettant en danger la vie du patient, on doit mettre fin au traitement par RIVA-CITALOPRAM dans l'éventualité où surviennent ces manifestations (caractérisées par la survenue d'une constellation de symptômes comme l'hyperthermie, la rigidité, les myoclonies, une instabilité du système autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, des altérations de l'état mental, comme la confusion, l'irritabilité, une agitation extrême évoluant vers le delirium et le coma) et on doit amorcer un traitement symptomatique de soutien. RIVA-CITALOPRAM ne doit pas être administré en association avec un inhibiteur de la monoamine oxydase ou un précurseur de la sérotonine (comme le L-tryptophane et l'oxitriptan) et doit être utilisé avec prudence chez des patients recevant un autre médicament sérotoninergique (triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, tramadol, millepertuis) à cause du risque d'apparition du syndrome sérotoninergique (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents sérotoninergiques, Triptans**).

OPHTALMOLOGIQUE

GLAUCOME À ANGLE FERMÉ

Comme les autres antidépresseurs, RIVA-CITALOPRAM peut causer une mydriase pouvant déclencher un glaucome aigu à angle fermé chez les patients 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.

PSYCHIATRIQUE

SUICIDE

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements de nature suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à ce que le sujet parvienne à une rémission assez solide. Comme l'état du patient peut mettre plusieurs semaines à s'améliorer, il convient d'exercer une surveillance étroite jusqu'à ce que cette amélioration survienne. L'expérience clinique montre que le risque de suicide peut augmenter aux premiers stades du rétablissement. Par conséquent, les patients très à risque doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant toute la durée du traitement par bromhydrate de citalopram et devraient possiblement être hospitalisés. Afin de réduire le risque de surdosage, il est essentiel de prescrire la plus faible quantité de bromhydrate de citalopram compatible avec une bonne conduite du traitement.

Par ailleurs, d'autres troubles mentaux traités par le citalopram peuvent être associés à un risque accru d'événements de nature suicidaire. En outre, ces états peuvent côtoyer le trouble dépressif majeur. On devrait donc traiter ces troubles mentaux en prenant les précautions qui sont de rigueur lorsqu'on traite un trouble dépressif majeur.

Les patients qui ont des antécédents d'événements de nature suicidaire, tout comme ceux qui entretiennent des idées suicidaires assez tenaces avant le début du traitement, sont davantage vulnérables aux idées suicidaires et aux tentatives de suicide et devraient dès lors être surveillés

de près pendant le traitement. De plus, le risque de comportement suicidaire pourrait être plus élevé chez les jeunes adultes.

On doit informer le patient (et son aidant) qu'ils doivent demeurer à l'affût de tels événements et consulter un médecin immédiatement si des symptômes de cette nature se manifestent. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation).**

ACTIVATION D'ACCÈS MANIAQUES OU HYPOMANIAQUES
Lors d'études cliniques comparatives avec placebo, dont certaines incluaient des patients souffrant d'un trouble bipolaire, on a signalé des accès maniaques ou hypomaniaques chez 0,1 % des 1027 sujets recevant du bromhydrate de citalopram comparativement à aucun des 426 sujets recevant un placebo. L'activation d'un accès maniaque ou hypomaniaque a aussi été rapportée chez un faible pourcentage de patients souffrant de troubles affectifs majeurs et recevant d'autres antidépresseurs commercialisés. La survenue d'un accès maniaque commande l'arrêt du traitement par RIVA-CITALOPRAM.

À l'instar de tous les médicaments efficaces contre la dépression, RIVA-CITALOPRAM doit être utilisé avec prudence en présence d'antécédents de manie. Le trouble dépressif majeur peut être la première manifestation d'un trouble bipolaire. La prise d'antidépresseurs seuls peut augmenter le risque d'épisode maniaque chez les patients atteints du trouble bipolaire. Aussi doit-on, avant d'amorcer un traitement symptomatique de la dépression, évaluer le patient pour déterminer s'il pourrait souffrir d'un trouble bipolaire.

ÉLECTROCONVULSIVOTHÉRAPIE (ECT)
L'innocuité et l'efficacité de l'usage concomitant de bromhydrate de citalopram et de l'ECT n'ayant pas été évaluées, la prudence est de mise.

RÉNAL

HYPONATRÉMIE
Dans de rares cas, le bromhydrate de citalopram – tout comme d'autres ISRS – a été associé à une hyponatrémie et au syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). La majorité des patients visés étaient des personnes âgées; certains prenaient des diurétiques ou étaient, pour une autre raison, en état d'hypovolémie. Les femmes âgées, en particulier, semblent constituer un groupe à risque.

INSUFFISANCE RÉNALE
Aucun ajustement posologique ne s'impose en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée. Étant donné que l'on ne dispose d'aucune donnée quant aux effets du bromhydrate de citalopram sur les paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), RIVA-CITALOPRAM doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Fertilité masculine :
Des études chez l'animal montrent que le citalopram peut modifier la qualité du sperme (voir **TOXICOLOGIE, Fertilité**). Des études de cas chez l'humain ont révélé que l'effet de certains ISRS sur la qualité du sperme était réversible. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez l'humain.

Femmes enceintes
L'innocuité du bromhydrate de citalopram pendant la grossesse n'a pas été établie. Par conséquent, RIVA-CITALOPRAM ne doit pas être employé pendant la grossesse, à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits potentiels pour la patiente l'emportent nettement sur les **risques** pour le fœtus.

Complications à la suite d'une exposition aux ISRS vers la fin du troisième trimestre de grossesse :
Des cas rapportés dans le cadre du programme de pharmacovigilance indiquent que quelques nouveau-nés exposés à un ISRS comme le bromhydrate de citalopram et à d'autres antidépresseurs vers la fin du troisième trimestre ont eu des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, un soutien respiratoire et une alimentation par gavage. Ces complications peuvent survenir dès l'accouchement. Les cas cliniques signalés faisaient état des symptômes suivants : 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 de l'ISRS ou d'un autre antidépresseur de nouvelle génération ou, possiblement, du syndrome de retrait du médicament. Il importe de souligner que, dans certains cas, le tableau clinique est compatible avec un syndrome sérotoninergique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Syndrome sérotoninergique**). Lorsqu'il prescrit du citalopram à une patiente enceinte pendant le troisième trimestre, le médecin doit soupeser soigneusement les risques en regard des bienfaits éventuels du traitement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Traitement pendant la grossesse**).

Risque d'HTAPPN et exposition aux ISRS (dont le bromhydrate de citalopram) :
Des études épidémiologiques sur l'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN) ont révélé que l'emploi des ISRS (dont le citalopram) pendant la grossesse, surtout vers la fin de cette dernière, était associé à un risque accru d'HTAPPN. L'HTAPPN, dont la fréquence se situe à 1-2 naissance(s) vivante(s) sur 1000 dans la population générale, est associée à une morbimortalité néonatale appréciable. Une étude cas/témoin rétrospective menée chez 377 femmes dont le nouveau-né souffrait d'HTAPPN et 836 femmes dont le nouveau- né était en santé a permis d'établir que le risque d'apparition de l'HTAPPN était environ 6 fois plus grand chez les nouveau-nés exposés aux ISRS après la 20e semaine de grossesse que chez ceux qui n'avaient pas été exposés à un antidépresseur pendant la grossesse (risque relatif approché [OR, pour *odds ratio*] : 6,1; IC à 95 % : 2,2-16,8). Par ailleurs, une étude réalisée à partir des données du *Swedish Medical Birth Register* sur 831 324 bébés nés entre 1997 et 2005 a révélé un risque d'HTAPPN environ 2 fois plus élevé chez les femmes qui disaient avoir pris des ISRS pendant le premier trimestre de leur grossesse (ratio des risques : 2,4; IC à 95 % : 1,2-4,3) et environ 4 fois plus élevé chez les femmes qui disaient avoir pris des ISRS non seulement

pendant le premier trimestre, mais aussi vers la fin de leur grossesse (risque relatif : 3,6; IC à 95 % : 1,2-8,3).

Femmes qui allaitent :
L'innocuité du bromhydrate de citalopram pendant l'allaitement n'a pas été établie. Le bromhydrate de citalopram passe dans le lait humain. Par conséquent, RIVA-CITALOPRAM ne doit pas être prescrit à des mères qui allaitent, à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits potentiels pour la patiente l'emportent nettement sur les risques pour le nourrisson, auquel cas ce dernier devra être surveillé de près.

Pédiatrie (< 18 ans) : RIVA-CITALOPRAM n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation**).

Gériatrie (≥ 65 ans) : Au sein de la population âgée, on recommande des doses plus faibles et une dose maximale plus faible (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Gériatrie**). Lors d'études cliniques précédant la commercialisation, 800 sujets âgés (≥ 65 ans) ont reçu du bromhydrate de citalopram. Parmi ces patients, 298 étaient âgés de 75 ans ou plus. Lors d'une étude portant sur la pharmacocinétique (n=11, âge de 73 à 90 ans), on a observé une diminution substantielle de la clairance et une prolongation de la demi-vie. Lors d'une étude sur la pharmacocinétique portant sur des doses multiples, on a noté une augmentation d'environ 50 % de l'aire sous la courbe (ASC) et de la demi-vie du *S*-citalopram à l'état d'équilibre chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie**). Lors d'une étude contrôlée par placebo d'une durée de 6 semaines, la dose finale était de 20 ou 30 mg/jour chez un nombre à peu près identique de sujets. Chez environ 5 % des patients, la dose finale était de 10 mg/jour (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament
Dans le cadre d'études cliniques précédant la commercialisation, 3652 patients ont reçu du bromhydrate de citalopram pour le traitement de la dépression, dont 66 % de femmes et 34 % d'hommes. L'âge moyen était de 50 ans; 70 % des sujets avaient moins de 60 ans (30 % < 40 ans et 40 % de 40 à 59 ans) et 30 % avaient 60 ans ou plus. Les effets indésirables associés au bromhydrate de citalopram sont généralement bénins et transitoires. Ils s'atténuent habituellement au cours de la première ou de la deuxième semaine de traitement.

Effets indésirables d'un médicament déterminés au cours des essais cliniques
Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés

d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Effets indésirables observés lors d'études à court terme comparatives avec placebo

Effets indésirables menant à l'interruption du traitement

Lors d'études cliniques de phase III à court terme (4 à 6 semaines) et comparatives avec placebo, 15,9 % des sujets (163 sur 1027) traités par le bromhydrate de citalopram ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Le taux d'abandon dans le groupe placebo était de 7,7 % (33 sur 426).

Les effets indésirables associés à l'interruption du traitement par le bromhydrate de citalopram chez 1 % ou plus des patients, et dont la fréquence était au moins le double de celle du groupe 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 %).

Incidence des effets indésirables lors d'études comparatives avec placebo

Le Tableau 1 précise l'incidence des effets indésirables qui sont survenus pendant le traitement chez 1027 patients déprimés recevant du bromhydrate de citalopram à des doses variant entre 10 et 80 mg/jour lors d'études comparatives avec placebo dont la durée maximale était de 6 semaines. Les effets présentés dans le Tableau 1 sont ceux qui sont survenus chez 2 % ou plus des sujets traités par le bromhydrate de citalopram et ceux dont l'incidence dans le groupe bromhydrate de citalopram était supérieure à l'incidence enregistrée dans le groupe placebo. Les effets indésirables signalés ont été classés selon la terminologie proposée dans le dictionnaire standard de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Le médecin prescripteur doit savoir que ces statistiques ne peuvent pas servir à prédire l'incidence des effets indésirables dans un contexte normal de pratique médicale, lequel diffère des études cliniques sur le plan des caractéristiques des patients et d'autres facteurs. De même, les pourcentages cités ne peuvent pas être comparés aux statistiques émanant d'autres études cliniques portant sur des utilisations et des traitements différents, et auxquelles participaient des investigateurs différents. Par contre, les statistiques citées peuvent donner au médecin prescripteur une idée de la contribution relative des facteurs médicamenteux et non médicamenteux à l'incidence des effets indésirables au sein de la population étudiée.

Tableau 1 : Effets indésirables survenus pendant le traitement* au cours d'études cliniques comparatives avec placebo

Appareil ou système / Effet indésirable	Pourcentage de 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
Diaphorèse	10,5	8,0
Systèmes nerveux central et périphérique		

Appareil ou système / Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Citalopram (n = 1027)	Placebo (n = 426)
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
Douleurs abdominales	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]		
Troubles de l'éjaculation[1]	6,2	1,1
Impuissance[3]	3,2	0,6
Appareil respiratoire		
Infection des voies resp. 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 inclus sont ceux qui sont survenus chez au moins 2 % des sujets traités par bromhydrate de citalopram et dont l'incidence était plus élevée dans le groupe bromhydrate de citalopram que dans le groupe placebo.
[1]Fréquence significativement plus élevée dans le groupe citalopram ($p < 0,05$)
[2]Dénominateur utilisé : femmes seulement (n=623 pour le bromhydrate de citalopram; n=245 pour le placebo)
[3]Dénominateur utilisé : hommes seulement (n=404 pour le bromhydrate de citalopram; n=181 pour le placebo)

Les effets indésirables suivants étaient 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
Effets indésirables survenus chez les patients recevant du bromhydrate de citalopram pendant les études cliniques à court terme comparatives avec placebo et dont l'incidence était d'au moins 10 % : nausées, sécheresse de la bouche, somnolence et diaphorèse (Tableau 1).

Effets indésirables proportionnels à la dose
Le lien éventuel entre la dose de bromhydrate de citalopram et l'incidence d'un effet indésirable a été étudié dans une étude à doses fixes, à court terme et contrôlée par placebo dans laquelle les patients recevaient du bromhydrate de citalopram dosé à 10, 20, 40 ou 60 mg/jour. L'incidence de la diarrhée, de la sécheresse de la bouche, de la fatigue, de l'insomnie, de la diaphorèse, des nausées et de la somnolence était proportionnelle 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 indiquent que le traitement par les ISRS pourrait entraîner des effets indésirables d'ordre sexuel. La question est toutefois difficile à étudier parce que les patients ne déclarent pas spontanément les symptômes de cette nature; on croit donc que les dysfonctions sexuelles associées aux ISRS sont sous-estimées.

Lors d'études cliniques à court terme et comparatives avec placebo, l'incidence de la diminution de la libido, des troubles de l'éjaculation (surtout le retard de l'éjaculation et l'absence d'éjaculation) et de l'impuissance chez les sujets de sexe masculin recevant du bromhydrate de citalopram (n=404) se chiffrait respectivement à 3,7 %, 6,2 % et 3,2 %. Chez les femmes dépressives recevant du bromhydrate de citalopram (n=623), l'incidence de la diminution de la libido et de l'anorgasmie était respectivement de 1,3 % et 1,1 %. L'incidence de chacun de ces effets indésirables était ≤ 1 % chez les femmes et les hommes déprimés recevant un placebo.

Fluctuations pondérales
Chez les patients recevant du bromhydrate de citalopram lors d'études cliniques comparatives, on a observé une perte pondérale d'environ 0,5 kg comparativement au statu quo dans le groupe placebo.

ECG
Selon les résultats d'analyses rétrospectives des tracés électrocardiographiques (ECG) de patients recevant du bromhydrate de citalopram (n=779 < 60 ans et n=313 ≥ 60 ans) et de patients recevant un placebo (n=74 < 60 ans et n=43 ≥ 60 ans), le bromhydrate de citalopram abaisse la fréquence cardiaque. Chez les patients âgés de moins de 60 ans, la diminution moyenne était d'environ 5 bpm alors que chez les patients âgés de 60 ans ou plus, la diminution moyenne était de l'ordre de 5 à 10 bpm. Après la baisse initiale, la fréquence cardiaque est restée plus basse, mais stable pendant de longues périodes (jusqu'à un an chez plus de 100 patients jeunes et chez plus de 50 patients âgés). L'effet a disparu dans un délai d'environ une semaine après l'interruption du traitement.

Dans 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 oscillait entre 2 et 6 bpm dans l'éventail posologique de 20 à 60 mg/jour, mais l'effet ne semblait pas lié à la dose ni au sexe. Chez les patients recevant un placebo, la fréquence cardiaque est restée inchangée. Les différences de fréquence cardiaque entre les patients recevant du bromhydrate de citalopram et les patients recevant un placebo étaient statistiquement significatives. Les paramètres de l'ECG, y compris l'intervalle QT, n'ont pas été modifiés.

Effets indésirables secondaires à l'abandon du traitement (ou à une diminution de la dose)
Des effets indésirables ont été signalés à l'arrêt du traitement par du bromhydrate de citalopram (surtout après un arrêt brusque), notamment (liste non exhaustive) : étourdissements, rêves inhabituels, troubles sensoriels (entre autres, paresthésies et sensation de chocs électriques), agitation ou anxiété, indifférence émotionnelle, difficulté de concentration, céphalées, migraines, tremblements, nausées et/ou vomissements, troubles du sommeil (y compris insomnie et rêves

intenses), confusion, diarrhée, palpitations, irritabilité, troubles visuels et diaphorèse ou tout autre symptôme qui pourrait être cliniquement important (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes de retrait** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Abandon du traitement par RIVA-CITALOPRAM**).

Il est recommandé d'être à l'affût de ces symptômes ou de tout autre symptôme. Dans la mesure du possible, on doit réduire la dose graduellement sur une période d'au moins une ou deux semaines plutôt que d'arrêter le traitement brusquement afin de réduire le risque d'apparition de symptômes de retrait. Ces symptômes sont généralement légers ou modérés et disparaissent d'eux-mêmes, mais ils peuvent être sévères et/ou persistants chez certains patients. Aussi, lorsque la prise de citalopram n'est plus nécessaire, on recommande de mettre fin au traitement par une diminution graduelle de la dose. Si des symptômes intolérables surviennent après une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement, on doit ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient. Des symptômes associés à l'abandon du traitement ont également été signalés avec d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes de retrait** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Abandon du traitement par RIVA-CITALOPRAM**).

Autres effets indésirables observés pendant l'évaluation du bromhydrate de citalopram avant la commercialisation

Les effets indésirables énumérés ci-après sont tous les effets indésirables qui ont été signalés pendant le développement du bromhydrate de citalopram (N=3652). Tous les effets signalés sont inclus, sauf ceux qui sont déjà énumérés au Tableau 1 et les effets que l'on a observés chez un seul patient. Il importe de souligner que même si les effets signalés sont survenus pendant le traitement par le bromhydrate de citalopram, celui-ci n'est pas nécessairement en cause. Les effets indésirables énumérés sont classés selon les critères suivants :

- *fréquents :* effets indésirables qui sont survenus à une ou à plusieurs reprises chez au moins 1 patient sur 100;
- *occasionnels :* effets indésirables qui sont survenus chez moins de 1 patient sur 100, mais chez au moins 1 patient sur 1000;
- *rares :* effets indésirables qui sont 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, allergies, douleur thoracique, œdème, bouffées de chaleur, douleur aux jambes, malaises, frissons, syncope. *Rares* : œdème périphérique, mort subite, lésion traumatique.

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

Troubles des systèmes nerveux central et périphérique : *Fréquents* : migraine, paresthésies. *Occasionnels* : démarche anormale, ataxie, convulsions, dysphonie, dystonie, trouble extrapyramidal, hyperkinésie, hypertonie, hypoesthésies, hypokinésie, contractions musculaires involontaires, crampes dans les jambes, névralgie, trouble de l'élocution, vertiges. *Rares* : anomalie de la coordination, grand mal, hyperesthésies, ptose, perturbation sensorielle, stupeur.

Troubles du collagène : *Rares* : polyarthrite rhumatoïde.

Troubles endocriniens : *Rares* : goitre, gynécomastie, hypothyroïdie.

Troubles digestifs : *Fréquents* : flatulence. *Occasionnels* : colite, abcès dentaire, dysphagie, éructation, gastrite, gastro-entérite, trouble gastro-intestinal (non précisé), hémorroïdes, ptyalisme, bruxisme, mal de dents. *Rares :* appendicite, œsophagite, ulcère gastrique, reflux gastro-œsophagien, gingivite, stomatite, trouble dentaire, stomatite ulcéreuse.

Troubles de l'hématopoïèse et du système lymphatique : *Occasionnels :* anémie, épistaxis, leucocytose, purpura. *Rares :* trouble de la coagulation, hémorragie gingivale, granulocytopénie, hématome, leucopénie, lymphadénopathies, lymphocytose, embolie pulmonaire.

Troubles hépatiques et biliaires : *Occasionnels* : cholécystite, cholélithiase, augmentation du taux de gamma- glutamyl-transférase, augmentation du taux de SGPT. *Rares* : bilirubinémie, augmentation du taux de SGOT, 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, myasthénie, myalgies. *Rares* : trouble osseux, bursite, ostéoporose, atteinte tendineuse.

Cancer : *Rare* : cancer du sein chez la femme.

Troubles psychiatriques : *Fréquents* : rêves anormaux, aggravation de la dépression, amnésie, apathie, confusion, dépression, difficultés de concentration, augmentation de l'appétit, trouble du sommeil, tentative de suicide. *Occasionnels* : anomalie de la pensée, agressivité, idées délirantes, dépersonnalisation, abus de drogues, toxicomanie, labilité émotionnelle, euphorie, hallucinations, augmentation de la libido, accès 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 : *Fréquent* : trouble de l'orgasme. *Occasionnels* : aménorrhée, douleur mammaire, lactation non puerpérale, ménorragie,

trouble menstruel, syndrome prémenstruel, salpingite, grossesse non désirée, 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 immunitaires : *Occasionnels* : abcès, mycose, infection par herpès simplex, otite moyenne, infection virale. *Rares* : infection bactérienne, candidose, sepsis.

Troubles respiratoires : *Occasionnels* : bronchite, toux, dyspnée, pneumonie. *Rares* : asthme, bronchospasme, exacerbation des expectorations, laryngite, pneumopathie, trouble respiratoire.

Troubles de la peau et des phanères : *Fréquents* : prurit, éruption cutanée. *Occasionnels* : acné, alopécie, dermatite, peau sèche, eczéma, photosensibilisation, psoriasis, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculopapuleuse, décoloration de la peau, urticaire. *Rares* : cellulite, hyposudation, hypertrichose, mélanose, prurit anal.

Troubles sensoriels, visuels, auditifs et vestibulaires : *Fréquent* : trouble de l'accommodation. *Occasionnels* : conjonctivite, otalgie, douleur oculaire, mydriase, altération du goût, acouphènes. *Rares* : anomalie oculaire, kératite, photophobie.

Troubles urinaires : *Fréquent* : polyurie. *Occasionnels* : urines anormales, cystite, hématurie, pollakiurie, incontinence urinaire, rétention urinaire, infection urinaire. *Rares* : dysurie, œdème facial, oligurie, néphrolithiase, douleur rénale.

Effets indésirables observés dans le cadre du programme de pharmacovigilance

On estime que, en 22 années de pharmacovigilance, plus de 138 millions de patients ont été traités par le citalopram, ce qui correspond à plus de 34 millions d'années-patients de traitement.

Après l'homologation du citalopram, on a observé les effets indésirables suivants. Comme il s'agit de déclarations spontanées d'effets survenus au sein de populations dont on ne connaît pas la taille, il est impossible de faire une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir un lien causal avec le traitement par le citalopram.

Tableau 2 : Effets indésirables déclarés spontanément

Appareil ou système	Effet indésirable
Troubles sanguins et lymphatiques	Éosinophilie, anémie hémolytique, pancytopénie, thrombocytopénie
Troubles immunitaires	Réaction anaphylactique, hypersensibilité
Troubles endocriniens	Hyperprolactinémie, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyponatrémie, hypokaliémie
Troubles psychiatriques	Trouble de l'orgasme (femmes), bruxisme, confusion, delirium, hypomanie, crise de panique, instabilité psychomotrice, syndrome de retrait, rêves inhabituels
Troubles du système nerveux	Acathisie, choréo-athétose, dyskinésie, trouble extrapyramidal, trouble moteur, myoclonies, syndrome malin des neuroleptiques, neuropathie, nystagmus, syndrome sérotoninergique, syncope, étourdissements, perturbation de l'attention, perturbation du goût

Appareil ou système	Effet indésirable
Troubles oculaires	Troubles visuels
Troubles cardiaques	Torsade de pointes, arythmie ventriculaire, arrêt cardiaque, arrêt cardiorespiratoire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, syndrome du QT long, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, mort subite
Troubles vasculaires	Hypotension orthostatique, vasodilatation
Troubles digestifs	Hémorragies digestives (y compris rectales), pancréatite, constipation
Troubles hépatobiliaires	Hépatite, anomalies des résultats de l'exploration fonctionnelle du foie
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Angioedème, ecchymose, nécrolyse épidermique, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	Rhabdomyolyse
Troubles rénaux et urinaires	Insuffisance rénale aiguë
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires	Femmes : ménométrorragies; hommes : priapisme, galactorrhée
Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration	Fatigue, aggravation d'une maladie, pyrexie
Investigations	Diminution des concentrations de médicament, diminution du temps de prothrombine, augmentation des concentrations de médicament, augmentation du temps de prothrombine
Affections/états liés à la grossesse ou à l'accouchement ou périnatals	Avortement spontané/mort foetale

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

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

APERÇU

Alcool

Bien que le bromhydrate de citalopram n'ait pas potentialisé les effets de l'alcool sur la fonction cognitive et le rendement psychomoteur chez des volontaires, l'usage concomitant d'alcool et du bromhydrate de citalopram est déconseillé.

Cimétidine

Le bromhydrate de citalopram ne doit pas être administré à une dose supérieure à 20 mg/jour chez les patients qui reçoivent de la cimétidine.

Médicaments agissant sur le SNC

On n'a pas étudié précisément les interactions entre le citalopram et d'autres médicaments agissant sur le SNC. Cela dit, comme le citalopram agit principalement sur le SNC, on doit, tout comme avec les autres ISRS, se montrer prudent lorsqu'on le prescrit en association avec d'autres agents d'action centrale.

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 CYP2C19 et CYP3A4 et, dans une moindre mesure, de l'isoenzyme CYP2D6. Des études ont également révélé que le citalopram entraîne une faible inhibition des isoenzymes CYP2D6 et CYP2C19 de même qu'une inhibition faible, voire négligeable, des isoenzymes CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 et CYP2E1. Bien que le citalopram risque peu d'être associé à des interactions médicamenteuses cliniquement significatives, la prudence est de rigueur lorsque le patient sous citalopram prend d'autres médicaments métabolisés principalement par la CYP2D6 et assortis d'un index 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 cliniques axées sur la pharmacocinétique et portant sur des doses multiples, on doit envisager le risque de diminution de la clairance du citalopram lorsque le bromhydrate de citalopram est administré en concomitance avec un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, fluconazole ou érythromycine) ou un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19 (p. ex., oméprazole, esoméprazole, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidine).

Chez les patients qui prennent en concomitance un inhibiteur de la CYP2C19, la dose maximale recommandée de bromhydrate de citalopram est de 20 mg/jour en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT.

En outre, lorsqu'on a administré une dose unique d'escitalopram en concomitance avec un traitement par la cimétidine (doses multiples), inhibiteur non spécifique du CYP, la plupart des paramètres pharmacocinétiques de l'escitalopram ont varié de façon significative. Sur le plan qualitatif, les voies métaboliques de l'escitalopram et du citalopram sont comparables, si bien que le risque d'interaction devrait normalement être fort semblable pour ces deux substances. On peut donc extrapoler à partir d'études antérieures sur l'escitalopram.

Il est précisé dans diverses publications scientifiques que les principales composantes du jus de pamplemousse peuvent inhiber l'isoenzyme CYP3A4. Le citalopram est aussi métabolisé par d'autres isoenzymes qui ne sont pas affectées par le jus de pamplemousse, notamment la CYP2C19 et la CYP2D6.

Médicaments agissant sur la fonction plaquettaire (p. ex., AINS, AAS et autres anticoagulants)
La libération plaquettaire de sérotonine joue un rôle important dans l'hémostase. Les études épidémiologiques (études cas/témoins et études de cohortes) qui ont mis en évidence un lien entre la prise de psychotropes nuisant au recaptage de la sérotonine et la survenue d'hémorragies digestives hautes ont aussi montré que l'emploi concomitant d'un AINS, d'AAS ou d'autres anticoagulants pouvait accroître le risque hémorragique.

On a observé une modification des effets anticoagulants, y compris une augmentation des saignements, lorsqu'un ISRS ou un IRSN était administré en même temps que la warfarine. Aussi doit-on surveiller

de près les patients sous warfarine qui amorcent ou cessent un traitement par Celexa (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Saignements anormaux).

Médicaments qui allongent l'intervalle QT
Il est recommandé de surveiller l'ECG si le bromhydrate de citalopram est administré en concomitance avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; EFFETS INDÉSIRABLES/Effets indésirables observés dans le cadre du programme de pharmacovigilance; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES/APERÇU/Isoenzymes du cytochrome P450 et Cimétidine; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT/QTc :
On doit soupeser minutieusement l'usage concomitant du citalopram et d'un autre médicament connu pour allonger l'intervalle QT/QTc afin de déterminer si les avantages du traitement l'emportent sur les risques. La liste qui suit ne se veut pas exhaustive; elle n'énumère que quelques-uns des médicaments associés à un allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou à une torsade de pointes. La classe chimique/pharmacologique est précisée si certains membres de la classe – mais pas forcément la totalité – ont été associés à un allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou à une torsade 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), y compris des antidépresseurs tricycliques/tétracycliques (p. ex., amitriptyline, imipramine, maprotiline);
- opioïdes (p. ex., méthadone);
- macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télithromycine, tacrolimus);
- quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- antipaludiques (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 kinases (p. ex., sunitinib, nilotinib, lapatinib);
- inhibiteurs des histone déacétylases (p. ex., vorinostat);
- agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol).

L'usage du citalopram doit être soupesé minutieusement chez le patient qui prend des médicaments pouvant perturber les taux d'électrolytes (voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), par exemple :

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

Inhibiteurs de la monoamine oxydase
L'administration concomitante d'un ISRS et d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) a été associée à 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 progressant vers le delirium et le coma. Ces réactions ont aussi été signalées chez des patients qui avaient récemment mis fin à leur traitement par un ISRS et venaient d'amorcer un traitement par un IMAO. Dans certains cas, les symptômes étaient évocateurs d'un syndrome sérotoninergique ou du syndrome malin des neuroleptiques. Il est donc recommandé de ne pas prescrire le bromhydrate de citalopram en association avec un IMAO (y compris le linézolide, antibiotique inhibant la monoamine oxydase de manière non sélective et réversible, ainsi que le bleu de méthylène, un IMAO) ou d'attendre 14 jours après l'arrêt d'un traitement par un IMAO avant d'amorcer un traitement par bromhydrate de citalopram. De même, un délai d'au moins 14 jours après l'arrêt d'un traitement par bromhydrate de citalopram doit s'écouler avant le début d'un traitement par un IMAO (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Agents sérotoninergiques
Vu le mode d'action du citalopram et le risque de syndrome sérotoninergique, on conseille la prudence lors de la prise de bromhydrate de citalopram en concomitance avec d'autres agents pouvant agir sur les voies sérotoninergiques, tels que le tryptophane, les triptans, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, le lithium, le millepertuis, le fentanyl et ses analogues, le dextrométhorphane, le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Événements évocateurs du syndrome sérotoninergique ou du syndrome malin des neuroleptiques**). L'utilisation concomitante de bromhydrate de citalopram et d'IMAO (y compris le linézolide et le bleu de méthylène) est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Triptans (agonistes de la $5HT_1$)
On a signalé des cas de syndrome sérotoninergique mettant en jeu la vie du patient lors de l'emploi concomitant d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et de triptans. Si des motifs cliniques justifient la prise concomitante de bromhydrate de citalopram et d'un triptan, on recommande une étroite surveillance du patient, surtout en début de traitement et lors des augmentations de dose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Événements évocateurs du syndrome sérotoninergique ou du syndrome malin des neuroleptiques**).

Citalopram (racémate)
RIVA-CITALOPRAM est un racémate formé de *R*-citalopram et de *S*-citalopram; ce dernier constitue l'isomère actif. L'escitalopram étant l'isomère actif du racémate, le citalopram, ces deux médicaments ne doivent pas être pris ensemble.

Autres médicaments
Aucune interaction pharmacodynamique n'a été notée lors des études cliniques où le bromhydrate de citalopram était administré en concomitance avec des benzodiazépines (anxiolytiques/hypnotiques), des analgésiques (AINS et non-AINS), des antihistaminiques, des

antihypertenseurs ou d'autres agents cardiovasculaires. Les interactions pharmacocinétiques entre le citalopram et ces médicaments n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques.

INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT

Les études décrites dans la présente section ont été réalisées chez de jeunes volontaires en bonne santé, des hommes pour la plupart. En outre, certaines études, notamment celles qui portaient sur les interactions avec le métoprolol, la warfarine, la digoxine, l'imipramine et la lévomépromazine, utilisaient une dose unique de ces médicaments, alors que le bromhydrate de 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.

Interactions médicament-médicament possibles	Effet	Commentaire clinique
Carbamazépine	La carbamazépine, dont la dose a été portée à 400 mg/jour, a été administrée seule pendant 21 jours, puis en concomitance avec le bromhydrate de citalopram (40 mg/jour) pendant 14 autres jours. Le bromhydrate de citalopram n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de carbamazépine, un substrat de l'isoenzyme CYP3A4, ni de son métabolite, l'époxyde de carbamazépine.	Comme la carbamazépine est un inducteur des enzymes microsomales, le risque d'augmentation de la clairance du bromhydrate de citalopram sous l'effet de l'administration de la carbamazépine doit être envisagé si les deux médicaments sont administrés en concomitance.
Cimétidine	Le bromhydrate de 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, 2 fois/jour) a été ajoutée. En présence de cimétidine, un puissant inhibiteur des enzymes du cytochrome P450 hépatique (inhibiteurs des CYP2D6, 3A4 et 1A2), la C_{max} et l'ASC du bromhydrate de citalopram ont augmenté respectivement de39 % et 41 %.	La prudence s'impose lorsque de fortes doses de bromhydrate de citalopram et de cimétidine sont administrées simultanément. **La dose maximale recommandée de bromhydrate de citalopram est de 20 mg/jour chez le patient qui prend de la cimétidine en concomitance.**
Escitalopram	L'escitalopram est l'isomère actif du citalopram racémique (bromhydrate de citalopram)	On ne doit pas prendre ces deux médicaments en concomitance.
Digoxine	L'administration de bromhydrate de citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours) a permis d'établir l'absence d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la digoxine (dose unique de 1 mg), mais les concentrations sériques de bromhydrate de citalopram étaient légèrement plus faibles en présence de digoxine.	
Imipramine / désipramine	L'administration concomitante de bromhydrate de citalopram (40 mg/jour pendant 10 jours) et de l'imipramine, un antidépresseur tricyclique (dose unique de 100 mg), n'a aucunement modifié les	On ignore la portée clinique de cette observation. L'administration concomitante de bromhydrate de citalopram et d'imipramine / désipramine commande la

Interactions médicament-médicament possibles	Effet	Commentaire clinique
	paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament. Cependant, en présence de bromhydrate 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 bromhydrate de 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 des substrats de la CYP2D6.	prudence.
Kétoconazole	L'administration concomitante de bromhydrate de citalopram (dose unique de 40 mg) et de kétoconazole (dose unique de 200 mg), puissant inhibiteur de la CYP3A4, a abaissé de 21 % la C_{max} du kétoconazole, mais n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de bromhydrate de citalopram.	
Lévomépromazine	L'administration concomitante de bromhydrate de citalopram (40 mg/jour pendant 10 jours) et de lévomépromazine (dose unique de 50 mg), inhibiteur de la CYP2D6, n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.	
Lithium	L'administration concomitante de bromhydrate de citalopram (40 mg/jour pendant 10 jours) et de lithium (30 mmol/jour pendant 5 jours) n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.	Cependant, comme le lithium peut augmenter la neurotransmission sérotoninergique, l'administration concomitante de ces deux médicaments commande la prudence.
Métoprolol	L'administration concomitante de bromhydrate de citalopram (40 mg/jour pendant 22 jours) et de métoprolol, un bêta- bloquant (dose unique de 150 mg), a doublé les concentrations plasmatiques de métoprolol. Cependant, l'effet du métoprolol, substrat de la CYP2D6, sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque n'a pas été modifié.	
Oméprazole	Inhibiteur de la CYP2C19	L'administration concomitante d'oméprazole (30 mg 1 fois/jour pendant 6 jour), inhibiteur de la CYP2C19, et d'escitalopram (dose unique de 20 mg le 5e jour a augmenté l'ASC et la C_{max} de l'escitalopram d'environ 50 % et 10 %, respectivement.

Interactions médicament-médicament possibles	Effet	Commentaire clinique
		Chez le patient qui prend un inhibiteur de la CYP2C19 en concomitance, la dose maximale recommandée de bromhydrate de citalopram est de 20 mg/jour à cause 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, une dose unique de 2 mg de pimozide, un antipsychotique, administrée en concomitance avec une dose de 40 mg de citalopram administrée 1 fois/ jour pendant 11 jours a été associée à une augmentation moyenne d'environ 12 msec des valeurs de l'intervalle QTc au t_{max}, par comparaison à l'administration concomitante du pimozide et d'un placebo. On ignore le mécanisme qui sous-tend cette interaction pharmacodynamique apparente, qui ne s'accompagnait pas d'une interaction pharmacocinétique significative sur le plan clinique.	L'utilisation concomitante de RIVA-CITALOPRAM et de pimozide est contre-indiquée (voir **CONTRE- INDICATIONS).**
Ritonavir	Substrat de la CYP3A4	L'administration concomitante d'une dose unique de ritonavir (600 mg), substrat et puissant inhibiteur de la CYP3A4, et d'escitalopram (20 mg) n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.
Théophylline	L'administration concomitante de bromhydrate de citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours) et de théophylline, substrat de la CYP1A2 (dose unique de 300 mg), n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de la théophylline.	
Triazolam	L'administration concomitante de bromhydrate de citalopram (progression posologique vers 40 mg/jour pendant 28 jours) et de triazolam, substrat de la CYP3A4 (dose unique de 0,25 mg), n'a pas modifié significativement les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.	
Warfarine	L'administration de bromhydrate de citalopram (40 mg/jour pendant 21 jours) a permis d'établir l'absence d'effet sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie (temps de prothrombine) d'une dose unique de 25 mg de warfarine, substrat des CYP3A4 et	

Interactions médicament-médicament possibles	Effet	Commentaire clinique
	CYP2C9.	

INTERACTIONS MÉDICAMENT-ALIMENT
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 MÉDICAMENT-HERBE MÉDICINALE
Millepertuis : L'administration concomitante du citalopram – tout comme d'autres ISRS – et du millepertuis peut donner lieu à des interactions pharmacodynamiques et ainsi entraîner des effets indésirables.

EFFETS DU MÉDICAMENT SUR LES ÉPREUVES DE LABORATOIRE
On n'a pas établi les interactions avec les épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES
- **RIVA-CITALOPRAM n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans** (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation**).
- **Généralités:** RIVA-CITALOPRAM doit être administré 1 fois/jour, le matin ou le soir, avec ou sans nourriture.

POSOLOGIE RECOMMANDÉE ET AJUSTEMENT POSOLOGIQUE

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

Traitement pendant la grossesse
L'innocuité du bromhydrate de citalopram pendant la grossesse n'a pas été établie. Par conséquent, RIVA-CITALOPRAM ne doit pas être employé pendant la grossesse, à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits potentiels pour la patiente l'emportent nettement sur les risques pour le fœtus.

Des cas rapportés dans le cadre du programme de pharmacovigilance indiquent que certains nouveau-nés exposés à un ISRS comme le bromhydrate de citalopram et à d'autres antidépresseurs de nouvelle génération vers la fin du troisième trimestre de la grossesse ont eu des complications nécessitant une prolongation du séjour à l'hôpital, un soutien respiratoire et une

alimentation par gavage (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**). Lorsqu'une femme enceinte prend RIVA-CITALOPRAM pendant le troisième trimestre de la grossesse, le médecin doit évaluer attentivement les risques et les bienfaits potentiels du traitement. Le médecin pourrait envisager de réduire la dose de RIVA-CITALOPRAM progressivement au cours du troisième trimestre.

Gériatrie (≥ 65 ans)
Au sein de la population âgée, on a observé une demi-vie plus longue et une clairance moindre; on devrait donc envisager de prescrire des doses plus faibles et une dose maximale plus faible. On peut envisager une dose de départ de 10 mg/jour, que l'on augmentera progressivement selon les besoins et la tolérabilité. Chez la plupart des sujets âgés, on recommande une dose unique quotidienne de 20 mg par voie orale. Certains patients peuvent répondre à la dose de 10 mg/jour (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Au besoin, la dose peut être portée à un maximum de 20 mg/jour pour autant que le patient tolère bien l'augmentation. Comme c'est le cas pour d'autres ISRS, la prudence s'impose quand on traite des femmes âgées pouvant être plus vulnérables à des effets indésirables comme l'hyponatrémie et le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/Métabolisme, Hyponatrémie**).

Insuffisance hépatique
En cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, on doit s'en tenir aux doses les plus faibles de l'éventail posologique. On recommande donc d'amorcer le traitement par une dose quotidienne unique de 10 mg. Le clinicien pourra ensuite augmenter cette dose en fonction de la réponse du patient, selon son bon jugement. Chez l'insuffisant hépatique, on recommande une dose maximale de 20 mg/jour (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique, Insuffisance hépatique**). En présence d'une atteinte hépatique sévère, l'utilisation du citalopram commande une prudence encore plus grande.

Insuffisance rénale
Aucun ajustement posologique ne s'impose en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée. Vu l'absence de données quant aux effets du bromhydrate de citalopram sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques en présence d'insuffisance rénale grave, le bromhydrate de citalopram doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Métaboliseurs lents au niveau de la CYP2C19
Si le patient est un métaboliseur lent au niveau de l'isoenzyme CYP2C19, on recommande de lui prescrire une dose quotidienne de 10 mg pendant les 2 premières semaines de traitement. Selon la réponse du patient, cette dose pourra être portée à un maximum de 20 mg/jour (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Traitement d'entretien
L'évaluation du bromhydrate de citalopram dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo a révélé que l'effet antidépresseur se maintenait 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 variables, 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 au bromhydrate de citalopram ou du bromhydrate de citalopram à un IMAO
Il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'interruption d'un traitement par un IMAO et le début d'un traitement par le bromhydrate de citalopram. De même, il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'interruption d'un traitement par le bromhydrate de citalopram et le début d'un traitement par un IMAO (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Abandon du traitement par RIVA-CITALOPRAM
Des symptômes sont associés à l'abandon du traitement par le bromhydrate de 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**).

Afin de réduire le risque d'apparition de réactions de retrait, on doit diminuer la dose graduellement sur une période d'au moins 1 ou 2 semaines plutôt que d'arrêter le traitement brusquement. Si des symptômes intolérables surviennent après une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement, on doit ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes de retrait, Abandon du traitement par le citalopram** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables secondaires à l'abandon du traitement [ou à une diminution de la dose]**).

Oubli d'une dose
Si le patient oublie une dose, il doit prendre la dose suivante au moment prévu.

SURDOSAGE

Lors des essais cliniques sur le citalopram (racémate), on a fait état de surdoses allant jusqu'à 2000 mg, mais aucun de ces cas n'a été mortel. Tous les patients se sont rétablis. Des torsades de pointes ont été signalées dans le cadre du programme de pharmacovigilance chez des patients qui avaient ingéré des surdoses de bromhydrate de citalopram (voir CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre du programme de pharmacovigilance; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Lorsqu'elles étaient précisées, ces surdoses étaient de l'ordre de 800 à 1000 mg.

On dispose de peu de données cliniques détaillées sur la prise de surdoses de citalopram, sans compter que dans de nombreux cas, il y a eu prise concomitante d'une surdose d'autres médicaments ou d'alcool. Certes, on a signalé des surdosages mortels lors de la prise de citalopram seul, mais dans la majorité des cas, il y avait surdosage concomitant d'autres médicaments. Parmi les surdosages signalés après la commercialisation, 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 cas mortels *liés à une surdose de citalopram (racémate) seul ont été signalés (doses : 2800 mg, 2880 mg et 3920 mg).*

Des cas mortels de syndrome sérotoninergique ont été signalés chez des patients qui avaient ingéré des surdoses de moclobémide et de bromhydrate de citalopram (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Événements évocateurs du syndrome sérotoninergique ou du syndrome malin des neuroleptiques**). Les concentrations plasmatiques de moclobémide se situaient entre 16 et 90 mg/L (éventail thérapeutique : 1 à 3 mg/L) et celles du bromhydrate de 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 bromhydrate de citalopram administrée avec une surdose de moclobémide comporte un risque important pour le patient.

On a observé les symptômes suivants après la prise d'une surdose de citalopram : agitation, arythmie auriculaire et ventriculaire, bradycardie, bloc de branche, arrêt cardiaque, confusion, convulsions, coma, cyanose, étourdissements, altérations de l'ECG, hyperventilation, hypotension, hypertension, perte de conscience, mydriase, nausées, allongement de l'intervalle QRS, allongement de l'intervalle QT, rhabdomyolyse, crise convulsive, syndrome sérotoninergique, somnolence, stupeur, transpiration, tachycardie, torsade de pointes, tremblements et vomissements.

Prise en charge du surdosage
Dégager les voies respiratoires afin d'assurer une ventilation et une oxygénation appropriées. Un lavage gastrique et l'utilisation de charbon activé doivent être envisagés. Le lavage gastrique doit être effectué le plus tôt possible après l'ingestion de la substance. 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 du bromhydrate de citalopram.

Il est souhaitable de surveiller l'ECG en cas de surdosage.

Étant donné le fort volume de distribution du bromhydrate de citalopram, il est peu probable qu'une diurèse forcée, la dialyse, l'hémoperfusion et une transfusion totale soient bénéfiques.

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

Pour la prise en charge d'un surdosage médicamenteux présumé, contactez le centre antipoison de votre région immédiatement.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le 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 médicament à potentialiser l'activité sérotoninergique dans le système nerveux central par 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.

Pharmacodynamie

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-HT_2, les récepteurs dopaminergiques D_1 et D_2, les récepteurs adrénergiques α_1, α_2 et β, les récepteurs histaminergiques H_1, les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine ainsi que les récepteurs des benzodiazépines, de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et des opiacés.

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) ß était d'environ 12 L/kg (9 à 17 L/kg), ce qui dénote une distribution tissulaire marquée; lorsque le médicament était administré par voie orale, le (V_d) ß 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), les extrêmes étant de 30 et 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 indésirables.

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 CYP2C19 et CYP3A4 et, dans une moindre mesure, de l'isoenzyme CYP2D6. Une dose initiale de 10 mg est recommandée chez les métaboliseurs lents au niveau de la CYP2C19 (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Élimination : La demi-vie d'élimination ($t_{1/2\beta}$) du citalopram est d'environ 37 heures (extrêmes : 30 et 42 heures), ce qui autorise 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, dans une moindre mesure, par les reins. Environ 12 % (extrêmes : 6 et 21 %) de la dose quotidienne sont excrétés dans les urines sous forme de citalopram inchangé.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie : Des sujets âgés (4 hommes et 7 femmes, âgés 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 à l'état d'équilibre élevées (106 ng/mL), une demi-vie prolongée (1,5 à 3,75 jours) et une diminution de la clairance (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, âgés de 41 à 60 ans) et chez 12 volontaires de sexe masculin en bonne santé (âgés de 21 à 43 ans). Chez les insuffisants hépatiques, 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, âgés de 30 à 55 ans), le citalopram a été éliminé plus lentement que chez 12 volontaires de sexe masculin en bonne santé (âgés 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 en présence d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 mL/min).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés RIVA-CITALOPRAM renferment 10 mg, 20 mg ou 40 mg de citalopram, sous forme de bromhydrate de citalopram, et les ingrédients non médicinaux suivants: cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titanium, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

RIVA-CITALOPRAM se présente sous forme de comprimés blancs pelliculés :

Comprimés à 10 mg : Chaque comprimé ovale, blanc, pelliculé, portant l'inscription "10" d'un côté et rien de l'autre, contient 10 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate de citalopram). Offerts en flacon de 100 comprimés.

Comprimés à 20 mg : Chaque comprimé ovale, blanc à blanchâtre, pelliculé, portant l'inscription "20" sur le côté non sécable et rien sur le côté sécable, contient 20 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate de citalopram). Offerts en en plaquette alvéolée de 30 comprimés et en flacon de 100 et 500 comprimés.

Comprimés à 40 mg : Chaque comprimé ovale, blanc à blanchâtre, pelliculé, portant l'inscription "40" sur le côté non sécable et rien sur le côté sécable, contient 40 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate de citalopram). Offerts en en plaquette alvéolée de 30 comprimés et en flacon de 100 et 500 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

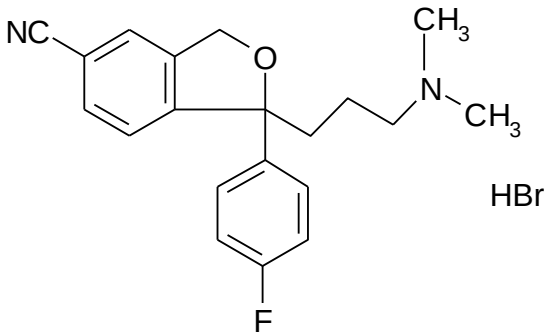
Nom propre : Bromhydrate de citalopram

Nom chimique : Bromhydrate de (RS)-1-[3-(diméthylamino)propyl]-1-(p- fluorophényl)-5-phtalancarbonitrile

Formule moléculaire : $C_{20}H_{22}BrFN_2O$

Masse moléculaire : 405,31 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Substance cristalline, blanche ou blanchâtre. Inodore ou presque inodore. Son point de fusion se situe entre 184°C et 188°C, son pH entre 5,5 à 6,5 (0,5 % *P/V* dans l'eau), et son pKa est de 9,5 (microtitrage). Il est peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol, soluble dans le chloroforme et très légèrement soluble dans l'éther diéthylique.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence à l'insu, randomisée, croisée à deux bras, a été effectuée afin de comparer les comprimés RIVA-CITALOPRAM à 40 mg de Laboratoire Riva inc. contre les comprimés Celexa[MD] de Lundbeck, administrés en une dose à 40 mg chez 22 hommes volontaires sains de sexe masculin sous condition de jeûne. Les données pharmacocinétiques et de biodisponibilité sont présentées dans le tableau suivant :

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Citalopram (1 x 40 mg) De données mesurées **Aucune correction apportée aux puissances** Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)

Paramètre	RIVA-CITALOPRAM	CELEXA†	% Rapport des moyennes géométriques	90% Intervalle de confiance
AUC_{0-72} (**ng.h/mL**)	1201,10 1231,28 (23,3)	1206,48 1235,22 (22,7)	99,55	96,99-102,19
AUC_I (**ng.h/mL**)	1575,69 1646,51 (33,1)	1595,44 1656,87 (30,4)	98,76	95,59-102,04
C_{MAX} (**ng/mL**)	37,78 38,91 (25,0)	38,71 39,81 (24,4)	97,6	94,88-100,40
T_{MAX}** (h)	4,77 (33,2)	5,02 (35,9)		
$T_{½}$** (h)	34,97 (25,3)	36,21 (23,9)		

†Comprimés de CELEXA[MD], fabriqués par Lundbeck Canada inc., et achetés au Canada
**Expression de la moyenne arithmétique (CV%) seulement

Résultats d'études

L'efficacité du bromhydrate de citalopram dans le traitement de la dépression a été établie dans 5 études comparatives avec 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-Åsberg (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 le bromhydrate de citalopram dosé à 10, 20, 40 ou 60 mg/jour ou un placebo (n=129 à 131 par groupe). Chez les patients recevant 40 et 60 mg/jour, on a augmenté la dose graduellement 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 différence statistiquement significative entre les doses plus faibles et le placebo, sauf dans les résultats obtenus sur l'échelle MADRS; sur cette échelle, le pourcentage de répondeurs était significativement plus élevé dans les groupes bromhydrate de citalopram que dans le groupe placebo.

Dans une étude à doses variables d'une durée de 4 semaines, 85 % des patients déprimés répondaient aux critères de la mélancolie. À l'admission, 89 et 91 patients ont été répartis de façon aléatoire dans les groupes bromhydrate de citalopram et placebo, respectivement. Cette étude est la seule où les hommes étaient plus nombreux que les femmes (64 % vs 36 %). La dose initiale de bromhydrate 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 le bromhydrate de 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 le bromhydrate de citalopram dosé à 20 ou 40 mg/jour, ou un placebo (n=64 à 70 par groupe). Chez les patients recevant le bromhydrate de 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 bromhydrate 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 le bromhydrate de citalopram dosé à 20 ou 40 mg/jour, ou un placebo (n=88 à 97 par groupe). Bien que l'amélioration observée ait été légèrement plus marquée chez les patients du groupe bromhydrate de 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'est-à-dire d'une amélioration substantielle au sein de ce groupe.

On a réalisé une étude à doses variables d'une durée de 6 semaines chez des sujets déprimés 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 bromhydrate de citalopram au sein de ce sous-groupe. Le nombre de patients recevant le bromhydrate de citalopram était de 98 et le nombre de patients recevant 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 études cliniques). Cependant, seul un faible pourcentage de patients avait un score sur l'échelle HAMD inférieur à 18 au départ. La dose de bromhydrate de citalopram est passée de 10 mg/jour au départ à un maximum de 30 mg/jour. Chez les patients recevant le bromhydrate de citalopram, comparativement aux patients recevant un placebo, on a enregistré une amélioration significativement plus marquée. La dose finale de bromhydrate de citalopram se chiffrait à 10, 20 et 30 mg/jour chez 5 %, 51 % et 44 % des patients, respectivement.

L'efficacité du bromhydrate de citalopram dans la prévention des rechutes a été évaluée dans le cadre de 2 études au long cours. Les patients déprimés qui répondaient au bromhydrate de

citalopram pendant la période initiale de 6 ou 8 semaines de traitement symptomatique (doses fixes de 20 ou 40 mg/jour dans une étude et doses variables 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 recevant le bromhydrate de citalopram était de 257 et le nombre de patients recevant un placebo, de 116. Dans les 2 études, chez les patients qui ont poursuivi le traitement par le bromhydrate de 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 variables, le taux de rechute était de 14 % et de 24 % dans les groupes bromhydrate de citalopram et placebo respectivement. Bien que la majorité des patients (76 %) aient poursuivi le traitement par le bromhydrate de 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 reçu une dose inférieure à 20 mg/jour.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

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

Expériences *in vitro*

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

Le principal effet pharmacologique 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 du sang de lapin, la CI_{50} étant de 14 nM. De même, le médicament inhibe le recaptage de la 5-HT dans des synaptosomes cérébraux de rat.

Recaptage des amines ^{3}H par les synaptosomes cérébraux de rat (CI_{50} 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 est un puissant ISRS qui n'agit pas sur le recaptage neuronal de la noradrénaline (NA) ou de la dopamine (DA). Les métabolites du citalopram sont également des inhibiteurs spécifiques du recaptage de la 5-HT, mais ils sont moins actifs que la molécule mère.

Le rapport entre les concentrations inhibant le captage *in vitro* de la NA et de la 5-HT est considéré comme un facteur déterminant de la sélectivité d'un ISRS. Selon ce critère, le citalopram est un ISRS très sélectif.

(b) Effet sur les récepteurs des neurotransmetteurs

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-HT_2, les récepteurs dopaminergiques D_1 et D_2, les récepteurs adrénergiques α_1, α_2 et β, les récepteurs histaminergiques H_1, les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine ainsi que les récepteurs des benzodiazépines et des opiacés.

La non-affinité pour ces récepteurs a été corroborée par une batterie de tests fonctionnels in vitro effectués sur des organes isolés, ainsi que par des tests fonctionnels *in vivo*.

Effets sur le comportement

Dans un « paradigme de désespoir comportemental », les souris qui ont appris à nager dans un bocal de verre finissent par s'immobiliser. Le citalopram a permis de faire échec à ce comportement, le changement étant proportionnel à la dose.
Les précurseurs de la 5-HT, le tryptophane et le 5-HTP, provoquent chez la souris et le rat le syndrome sérotoninergique, lequel se manifeste par des tremblements, une hyperactivité, une démarche anormale, une lordose et l'abduction des membres arrière. Le citalopram a accentué ces manifestations comportementales. Les métabolites du citalopram (déméthylcitalopram, didéméthylcitalopram et oxyde-N-citalopram) se sont révélés moins puissants que la molécule mère.

Le citalopram a accentué les tremblements caractéristiques de la tête qui ont été provoqués par l'usage concomitant d'un IMAO et du 5-HTP. Cependant, les tremblements de la tête provoqués par la quipazine, un mimétique direct de la 5-HT, n'ont pas été influencés par le citalopram, ce qui indique que le produit est dépourvu d'activité antisérotoninergique.

Bien que le citalopram n'ait pas d'activité antinociceptive en tant que telle, il potentialise les effets antinociceptifs de la morphine. Dans un paradigme de renforcement par la nourriture dans lequel les aliments étaient administrés à heures variables, le citalopram n'a pas modifié la réponse chez les pigeons, mais il a accentué la diminution de la réponse provoquée par le 5-HTP.

Chez le rat, le citalopram n'a pas facilité l'autostimulation et n'a pas remplacé la d-amphétamine, le d-LSD ou la 8-OHDPAT dans un paradigme de différenciation des drogues. Il n'a pas non plus augmenté la consommation d'alcool dans le cadre d'un test de préférence alcool/eau. Lors de cette dernière expérience, le citalopram a en fait réduit la consommation d'alcool. Ces expériences indiquent que le citalopram n'entraînerait ni abus ni dépendance.

Le citalopram exerce un léger effet protecteur contre les convulsions causées par des électrochocs de puissance maximale, les convulsions causées par l'isoniazide et les convulsions audiogènes. Cependant, lors d'études sur la toxicité, on a observé des convulsions à de très fortes concentrations plasmatiques de citalopram (voir **TOXICOLOGIE**).

Effets cardiovasculaires

Le citalopram a bloqué les canaux hERG d'expression hétérologue dans des cellules d'ovaire de hamster chinois transfectées à une CI_{50} de 4 μM.

Chez des chiens conscients, l'administration par voie orale d'une dose unique de 5 mg/kg de citalopram a causé des fluctuations prononcées de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. L'administration d'une dose de 10 mg/kg a causé une tachycardie et une augmentation de la pression artérielle. Le tracé électrocardiographique (ECG) est demeuré inchangé.

Chez le chat anesthésié, l'administration par voie orale d'une dose unique de 35 mg/kg a eu pour effet de diminuer les paramètres suivants : tension artérielle moyenne, tension télédiastolique du ventricule gauche, contractilité, performance cardiaque, volume systolique et débit cardiaque. Les résistances périphériques ont augmenté. Les anomalies du tracé ECG étaient une altération de la conduction, des changements de rythme et une inversion de l'onde T chez 2 des 6 chats.

D'autres effets cardiovasculaires du citalopram et de l'un de ses métabolites sont décrits à la section **TOXICOLOGIE**.

Pharmacocinétique chez l'animal

Absorption
Chez la souris, le rat et le chien, le citalopram se caractérise par une absorption rapide, le t_{max} variant entre 0,5 et 4 heures. Contrairement à ce que l'on observe chez l'humain, on note une réduction de la biodisponibilité systémique en raison d'un important métabolisme de premier passage chez les animaux.

Distribution
Selon l'analyse des paramètres pharmacocinétiques obtenus après l'administration d'une dose unique par voie i.v., le modèle de distribution du citalopram serait bicompartimental. On a retrouvé des concentrations élevées de citalopram et de son métabolite déméthylé dans les poumons, le foie et les reins, et des concentrations moins élevées dans le cœur et le cerveau. Le médicament et ses métabolites déméthylés ont également traversé la barrière placentaire et ont été excrétés en petites quantités dans le lait maternel.

On estime que le taux de fixation du citalopram aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 70 à 80 %. Les protéines auxquelles il se fixe n'ont pas été identifiées.

Tant chez la souris que chez le chien, les concentrations tissulaires de la molécule mère et de ses métabolites déméthylés ont augmenté parallèlement à la dose, mais pas nécessairement de façon proportionnelle à la dose. Comparativement aux concentrations de la molécule mère, les concentrations du métabolite didéméthylé étaient plus élevées chez le chien que chez la souris, ce qui s'est traduit par des ratios plus faibles de citalopram/didéméthylcitalopram chez le chien, surtout au niveau du cœur et des reins.

Métabolisme
Sur le plan qualitatif, il n'existe pas de différence majeure entre l'animal et l'humain quant au métabolisme du citalopram. Les métabolites obtenus sont le déméthylcitalopram, le didéméthylcitalopram, l’oxyde-N-citalopram et l'acide propionique désaminé.

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

Élimination

L'élimination du citalopram après l'administration d'une dose unique est rapide, la demi-vie variant entre 1,5 et 2 heures chez la souris et entre 3,5 et 8 heures chez le chien. Chez le chien, l'augmentation de la dose donne lieu à une prolongation de la demi-vie attribuable à la saturation du métabolisme de premier passage.

Après l'administration d'une dose de 20 mg/kg de citalopram marqué au ^{14}C à des rats, des quantités à peu près égales de la dose ont été excrétées dans les urines et les fèces, la dose totale ayant été récupérée à environ 80 %.

Toxicocinétique

Les concentrations plasmatiques ont été déterminées dans plusieurs études de toxicité à long terme. Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus dans quelques-unes de ces études.

Espèce	Étude	Dose mg/kg	CT[a] ng/mL	DCT[b] ng/mL	DDCT[c] ng/mL
Rat[d]	Étude de toxicité, p.o., d'une durée de 12 mois (dans la nourriture)	32	mâles 330 femelles 334	474 391	246 204
		60	mâles 690 femelles 826	989 862	497 290
		120	mâles 1163 femelles 1286	1947 1655	758 577
Chien[e]	Étude de toxicité, p.o., d'une durée de 12 mois (en capsules)	1	19	22	95
		3	350	170	314
		8	1218	586	574
Humain	Doses multiples, p.o., pendant 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 après la dose – semaine 52 (groupes recevant 1 et 3 mg/kg), semaine 57 (groupe recevant 8 mg/kg)

Les données indiquent que les concentrations plasmatiques de citalopram ainsi que celles du métabolite déméthylé sont considérablement plus élevées chez l'animal que chez l'homme. La dose approximative de 0,9 mg/kg chez l'humain correspond à la dose maximale recommandée (60 mg/jour). Les concentrations plasmatiques de la molécule mère, observées chez les rats et les chiens aux doses maximales, sont environ 10 fois plus élevées chez les animaux que chez l'humain, alors que les concentrations du métabolite didéméthylé sont presque 100 fois plus élevées. Chez le rat, la concentration maximale sans effet observé n'a pu être établie dans le cadre de l'étude; à faible dose, on a noté une vacuolisation minime des hépatocytes avec infiltration lipidique de même qu'une accumulation de cellules spumeuses dans les poumons. Les changements étaient réversibles. Chez le chien, la concentration maximale sans effet observé était de 3 mg/kg.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La DL_{50} du citalopram varie entre 900 et 1700 mg/kg pour la voie orale et entre 38 et 74 mg/kg pour la voie intraveineuse. Cependant, on a aussi observé quelques décès dans l'éventail posologique de 400 à 600 mg/kg, ce qui indique une courbe dose-réponse très plate au chapitre de la mortalité. Les signes de toxicité étaient la sédation et les tremblements, et des convulsions sont survenues à des doses voisines des valeurs de la DL_{50} ou supérieures à celle-ci.

DL_{50} chez la souris et le rat (mg/kg de poids corporel)

		Voie d'administration				
Espèce	**Sexe**	**i.v.**	**orale**	**i.p.**	**s.c.**	**i.m.**
Souris	Mâle	72±9	1140±190	220±9	534±71	>400
	Femelle	74±10	900±120	207±20	--	--
Rat	Mâle	40±4	1710±292	157±27	1950±364	>400
	Femelle	38±7	1426±554	133±17	--	--

On a effectué plusieurs études chez le chien pour évaluer les effets toxiques éventuels de doses uniques de citalopram sur l'appareil cardiovasculaire. Au cours de ces études, aucun signe de cardiotoxicité n'a été mis en évidence, mais des convulsions tonico-cloniques ont été observées après l'administration par voie orale de 20 à 40 mg/kg et après une perfusion intraveineuse lente de 20 à 24 mg/kg. La concentration plasmatique critique pour les convulsions a été établie à environ 1950 ng/mL.

Toxicité chronique

On a effectué des études de toxicité comportant notamment l'administration quotidienne de citalopram pendant une période maximale de 26 semaines chez la souris et de 52 semaines chez le rat et le chien. Dans les études sur l'innocuité à long terme du médicament, la surveillance des concentrations plasmatiques a permis d'établir que les animaux avaient été exposés à des concentrations moyennes de citalopram atteignant environ 1200 ng/mL (chien et rat) et 2900 ng/mL (souris) ainsi qu'à des concentrations substantielles de déméthylcitalopram (jusqu'à environ 1800 ng/mL [rats], 600 ng/mL [chien] et 1150 ng/mL [souris]) et de didéméthylcitalopram (jusqu'à environ 650 ng/mL [rat], 600 ng/mL [chien] et 300 ng/mL [souris]).

En plus de troubles fonctionnels et comportementaux caractéristiques d'une stimulation exagérée de la 5-HT (p. ex., hyperactivité, tremblements, rigidité de la queue, mydriase, consommation moindre de nourriture et gain pondéral moindre), deux effets liés au traitement – l'infiltration lipidique du foie et l'induction d'une lipoïdose (vacuolisation des lymphocytes) – ont été mis en évidence chez les rongeurs. Les deux effets étaient réversibles. En outre, une dégénérescence rétinienne et une atrophie testiculaire ont été mises en évidence chez le rat.

Chez le chien, deux autres effets liés au traitement ont été observés. Premièrement, des convulsions et des décès sont survenus à des concentrations plasmatiques de citalopram supérieures à 1950 ng/mL (p.o. ou i.v.). Deuxièmement, des arythmies ventriculaires mortelles sont survenues lorsque les animaux étaient exposés simultanément à des concentrations élevées

de didéméthylcitalopram (environ 300 ng/mL) et de citalopram (environ 1950 ng/mL) après une perfusion par voie i.v.

Infiltration lipidique du foie chez les rongeurs
L'infiltration lipidique du foie a été observée pour la première fois au cours d'une étude menée chez des rats recevant par gavage de 8 à 32 mg/kg/jour de citalopram pendant 3 mois. Le traitement a donné lieu à une infiltration lipidique du foie liée à la dose chez tous les rats mâles. Un tel effet ne s'est pas manifesté chez les rates, peu importe la dose administrée. Chez les rats mâles, on a aussi noté une infiltration lipidique dans une étude de 4 semaines, mais seulement à une dose considérablement plus élevée (> 160 mg/kg). Chez les rates, on n'a observé qu'une infiltration lipidique minime à la dose de 200 mg/kg/jour.

Phospholipoïdose chez les rongeurs
La phospholipoïdose, qui a été observée chez les rongeurs, est une accumulation anormale de phospholipides dans les cellules phagocytaires et les cellules qui catabolisent les membranes biologiques, par exemple les macrophages des alvéoles pulmonaires et les leucocytes circulants (surtout les lymphocytes).

La phospholipoïdose a été observée au cours d'une étude de 52 semaines chez le rat recevant une dose quotidienne de citalopram de 120 mg/kg. On a relevé une légère vacuolisation des lymphocytes périphériques au cours d'une étude de 26 semaines chez la souris recevant une dose de 100 mg/kg/jour. Les deux effets ont disparu en 3 à 4 semaines.

Dégénérescence/atrophie rétinienne chez le rat
Dans l'étude de cancérogénicité chez le rat, on a observé une légère augmentation proportionnelle à la dose de l'opacité du cristallin uniquement chez les mâles. En outre, on a noté une fréquence et une gravité accrues de dégénérescence et d'atrophie rétiniennes dans le groupe recevant du citalopram fortement dosé (80 mg/kg/jour). L'incidence était plus élevée chez les femelles, mais on comptait plus de survivants parmi les femelles que parmi les mâles. Selon une analyse effectuée par un pathologiste indépendant, les altérations rétiniennes étaient fort probablement attribuables à une dilatation de la pupille causée par le médicament (mydriase), laquelle augmenterait le risque de lésions rétiniennes chez le rat albinos, prédisposé par sa photosensibilité.

Atrophie testiculaire chez le rat
Dans une étude de toxicité d'une durée de 52 semaines chez le rat, le citalopram a été associé à une atrophie testiculaire aux doses de 60 et de 120 mg/kg/jour.

Convulsions et décès chez le chien
Des études de toxicité menées chez le chien ont révélé que l'administration de citalopram avait entraîné des arythmies ventriculaires mortelles. Par conséquent, on a entrepris des études pour élucider le mécanisme de cet effet et déterminer sa pertinence chez l'humain.

Les études ont démontré que :

- La perfusion par voie i.v. de citalopram dosé à 20 mg/kg a entraîné des convulsions. À cette dose, les concentrations sanguines de citalopram atteignaient 1950 ng/mL. En

présence de diazépam, également perfusé par voie i.v., on pouvait augmenter la dose de citalopram perfusé jusqu'à concurrence de 70 mg/kg (6800 ng/mL).

- La perfusion par voie i.v. de didéméthylcitalopram dosé entre 5 et 22 mg/kg a causé un allongement de l'intervalle QT. À la dose de 5 mg/kg correspondaient des concentrations sanguines de 300 ng/mL du métabolite. L'allongement de l'intervalle QT était proportionnel à la dose.

- Lorsqu'on a perfusé simultanément du citalopram dosé à 20 mg/kg et du didéméthylcitalopram dosé à 5 mg/kg (en présence de diazépam pour éviter les convulsions), 5 chiens sur 9 sont morts d'une fibrillation ventriculaire. À ces doses correspondaient des concentrations plasmatiques de citalopram et de didéméthylcitalopram de 1950 ng/mL et de 300 ng/mL, respectivement.

Comme le montre le tableau ci-dessous, on observe une différence substantielle entre le chien et l'humain quant aux concentrations plasmatiques du citalopram et de son métabolite à la dose thérapeutique recommandée.

Traitement	**Chien** Fibrillation ventriculaire	**Patients** Concentrations à l'état d'équilibre à la dose de 60 mg/jour de citalopram
citalopram dosé à 20 mg/kg **plus** didéméthylcitalopram dosé à 5 mg/kg	1950 ng/mL 300 ng/mL	121 ng/mL 6,3 ng/mL

Toxicité pour la reproduction

Le citalopram n'a pas influencé la capacité reproductrice chez des rats qui recevaient des doses atteignant 16 mg/kg/jour (mâles) et 32 mg/kg/jour (femelles).

Dans les études de tératologie menées chez le rat, on a observé des effets sur le produit de la conception lorsque la mère recevait des doses toxiques. Des effets toxiques minimes sur le développement ont été enregistrés à la dose de 32 mg/kg/jour. Ces effets étaient notamment une faible incidence de résorptions, une légère réduction du poids des fœtus et des ratons, ainsi qu'un retard léger, mais réversible, de l'ossification et du développement postnatal.

Dans une étude chez le lapin, la dose minimale toxique chez la mère a été établie à 4,8 mg/kg/jour. À partir de 16 mg/kg/jour, des décès ont été enregistrés. Aucun effet sur le développement embryo-fœtal n'a été relevé à la dose maximale évaluable (16 mg/kg/jour).

Lors d'une étude sur le développement embryo-fœtal menée chez le rat, on a administré du citalopram par voie orale à raison de 32, 56 ou 112 mg/kg/jour à des rates gravides, pendant la période d'organogenèse; la forte dose – environ 18 fois plus élevée, compte tenu de la surface corporelle (mg/m^2), que la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH), à savoir 60 mg/jour – a diminué la croissance et la survie embryo-fœtales, en plus d'accroître l'incidence

des anomalies fœtales (cardiovasculaires et squelettiques, notamment). Cette dose s'est révélée toxique pour la mère également (manifestations cliniques, gain de poids moindre). La dose sans effet sur le développement, soit 56 mg/kg/jour, est environ 9 fois plus élevée, en mg/m^2, que la DMRH. Dans une seconde étude sur le développement embryo-fœtal réalisée chez le rat au moyen de doses comparables, on n'a pas noté d'augmentation des anomalies fœtales.

Lors d'une étude chez le lapin, on n'a pas observé d'effet délétère sur le développement embryo-fœtal à des doses ayant atteint 16 mg/kg/jour, soit approximativement 5 fois, en mg/m^2, la DMRH. Bref, on a observé des effets tératogènes à une dose toxique pour la mère lors d'une étude sur le développement embryo-fœtal chez le rat, mais on n'a pas pu confirmer cette observation lors d'une seconde étude menée chez le rat ni lors d'une étude réalisée chez le lapin.

On a administré du citalopram (4,8, 12,8 ou 32 mg/kg/jour) à des rates à partir de la fin de la gestation jusqu'à celle du sevrage; chez les petits des mères traitées par la dose la plus forte – équivalant à environ 5 fois, en mg/m^2, la DMRH – on a noté une mortalité accrue des ratons au cours des 4 premiers jours de vie et un retard de croissance persistant. La dose sans effet toxique, à savoir 12,8 mg/kg/jour, est approximativement 2 fois plus élevée, en mg/m^2, que la DMRH. On a relevé des effets semblables sur la mortalité et la croissance de la progéniture de femelles traitées pendant toute la gestation et au début de la lactation par des doses ≥ 24 mg/kg/jour, soit environ 4 fois, en mg/m^2, la DMRH. La dose sans effet toxique n'a pas été déterminée dans cette étude.

Fertilité

Des études chez l'animal ont montré qu'à des concentrations bien supérieures à celles que l'on obtient chez l'humain, le citalopram diminuait l'indice de fertilité, l'indice de grossesse et le taux d'implantation, et entraînait des anomalies du sperme.

Potentiel mutagène

Le citalopram n'a exercé aucune activité mutagène dans la plupart des tests *in vitro* (tests d'Ames dans des cultures de *Salmonella*; test d'aberration chromosomique dans des cultures de lymphocytes humains; test de mutation génique dans des cultures de cellules de lymphome murin L5178Y) et des tests *in vivo* (test du micronoyau; synthèse d'ADN non programmée). Cependant, le citalopram s'est révélé mutagène lors de certains tests *in vitro* (test d'Ames dans des cultures de *Salmonella* et test sur des cellules pulmonaires de hamster chinois).

Cancérogénicité

Aucun signe de potentiel cancérigène n'a été relevé au cours d'études comportant l'administration quotidienne de citalopram à raison de 40 à 240 mg/kg (pendant 1½ an) chez la souris et de 8 à 80 mg/kg (pendant 2 ans) chez le rat. On a observé une incidence accrue du cancer de l'intestin grêle chez les rats recevant 8 et 24 mg/kg/jour de citalopram, mais pas chez les rats recevant 80 mg/kg/jour.

RÉFÉRENCES

Recherche 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.

Recherche clinique/articles de synthèse

1. Ahlfors UG, Elovaara S, Harma P *et al*. Clinical multicentre 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, Overø 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. In 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 Janiero, Brazil, June 6-12, 1993. World Scientific, London, 1994; 982-986.

31. Von Moltke L.L. I. Citalopram and desmethylcitalopram *in vitro*: human cytochromes mediating transformation, and cytochrome inhibitory effects. Biol Psychiatry 1999; 46 (6): 839-849.

32. Witchel H.J. 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 produit CELEXA, Lundbeck Canada inc., Montréal (Québec), Canada. Date de révision: le 16 juin 2016; Numéro de contrôle : 192636

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrRIVA-CITALOPRAM
Comprimés de citalopram, BP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de RIVA-CITALOPRAM et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Veuillez le lire avant de commencer à prendre RIVA-CITALOPRAM et conservez-le pendant votre traitement au cas où vous voudriez le relire. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de RIVA-CITALOPRAM. Pour toute question sur ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Gardez toujours les médicaments hors de la portée des enfants.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :
Votre médecin vous a prescrit RIVA-CITALOPRAM pour soulager vos symptômes de dépression. Un traitement par ce type de médicament est des plus sûrs et des plus efficaces lorsqu'il y a une bonne communication avec le médecin traitant et que celui-ci sait vraiment comment vous vous sentez.

Effets de ce médicament :
RIVA-CITALOPRAM appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom d'« antidépresseurs », et plus précisément à une famille de médicaments appelés « ISRS » (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine).

RIVA-CITALOPRAM agit, croit-on, en augmentant le taux d'une substance chimique appelée « sérotonine » (5-hydroxytryptamine), présente dans le cerveau.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Ne prenez pas RIVA-CITALOPRAM en même temps que le pimozide.
- Ne prenez pas RIVA-CITALOPRAM si vous prenez actuellement ou avez pris récemment un inhibiteur de la monoamine oxydase (un type d'antidépresseur, p. ex., sélégiline, moclobémide).
- Ne prenez pas RIVA-CITALOPRAM si vous y êtes allergique ou si vous êtes allergique à l'un de ses ingrédients (voir la liste des ingrédients ci-après).
- Cessez de prendre RIVA-CITALOPRAM et communiquez immédiatement avec votre médecin si vous éprouvez une réaction allergique ou toute autre réaction indésirable grave.
- Ne prenez pas RIVA-CITALOPRAM si vous avez reçu un diagnostic de syndrome du QT long congénital.

Ingrédient médicinal :
Bromhydrate de citalopram

Ingrédients non médicinaux :
Cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titanium, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl-méthylcellulose, monohydrate de lactose, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

Formes posologiques :
Comprimés: 10 mg, 20 mg et 40 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Un traitement par ce type de médicament est des plus sûrs et des plus efficaces lorsqu'il y a une bonne communication avec le médecin traitant et que celui-ci sait vraiment comment vous vous sentez.

RIVA-CITALOPRAM ne doit pas être utilisé chez un patient de moins de 18 ans.

Apparition ou aggravation de problèmes émotifs ou comportementaux
Surtout au cours des premières semaines ou lorsqu'on ajuste la dose, un petit nombre de personnes prenant ces médicaments peuvent se sentir moins bien plutôt que mieux. Elles peuvent se sentir agitées, hostiles, anxieuses ou impulsives, ou avoir des idées suicidaires, d'automutilation ou de comportement agressif envers les autres; il peut s'agir de problèmes nouveaux ou déjà présents mais aggravés. Les idées et comportements suicidaires surviennent à n'importe quel âge, mais les patients de 18 à 24 ans sont probablement plus à risque. Si cela vous arrive ou arrive à la personne dont vous vous occupez, consultez le médecin immédiatement. L'étroite surveillance d'un médecin s'impose en

pareil cas. **Ne prenez pas vous-même la décision d'arrêter de prendre votre médicament.**

Ces pensées risquent davantage de surgir si vous avez déjà envisagé de vous faire du mal.

Il serait peut-être bon de parler de votre dépression ou de votre anxiété à un proche ou à un ami, et de l'inviter à lire le présent dépliant. Vous pourriez aussi lui demander de vous avertir s'il perçoit une aggravation de votre état ou s'inquiète d'un éventuel changement de comportement.

Effets sur la grossesse et les nouveau-nés
Si vous prenez RIVA-CITALOPRAM et venez d'apprendre que vous êtes enceinte, informez-en immédiatement votre médecin. Si vous planifiez une grossesse, vous devriez également consulter votre médecin.

Complications possibles à la naissance (liées à la prise d'antidépresseurs récents, dont RIVA-CITALOPRAM) :
Après la commercialisation, quelques nouveau-nés dont la mère avait pris un ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) tel que le citalopram ou un autre antidépresseur de nouvelle génération pendant la grossesse ont eu, à la naissance, des complications qui ont nécessité une hospitalisation prolongée, un soutien respiratoire et une alimentation par gavage. Les symptômes signalés étaient les suivants : difficulté à s'alimenter et/ou à respirer, convulsions, tension ou relâchement excessif des muscles, énervement et pleurs constants. Dans la plupart des cas, la mère avait pris l'antidépresseur de nouvelle génération pendant le troisième trimestre de sa grossesse. Ces symptômes témoignent d'un effet défavorable direct de l'antidépresseur sur le bébé ou possiblement d'un syndrome de retrait provoqué par un arrêt soudain du traitement. En général, ces symptômes disparaissent avec le temps. Cependant, si vous constatez la présence d'un de ces symptômes chez votre bébé, communiquez avec votre médecin le plus rapidement possible.

Hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN) et antidépresseurs récents :
Il ressort de données préliminaires que l'utilisation d'un ISRS pendant la deuxième moitié de la grossesse pourrait être associée à une incidence accrue d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN), maladie pulmonaire grave qui provoque des difficultés respiratoires chez le nouveau-né peu après la naissance. Selon les résultats de cette étude, les bébés nés avec cette maladie étaient 6 fois plus susceptibles que les enfants sains d'avoir été exposés à un ISRS. Dans la population générale, l'HTAPPN touche 1 ou 2 nouveau-nés sur 1000.

Si vous êtes enceinte et prenez un ISRS, ou un autre antidépresseur de nouvelle génération, vous devriez discuter avec votre médecin des risques et des avantages des divers traitements qui s'offrent à vous. Cependant, vous ne devez absolument PAS cesser de prendre ces médicaments sans consulter votre médecin.

Risque de fracture osseuse :
Prendre RIVA-CITALOPRAM peut augmenter votre risque de fracture si vous êtes âgé, atteint d'ostéoporose ou particulièrement vulnérable aux fractures osseuses. Vous devez faire très attention pour éviter les chutes, en particulier si vous avez des étourdissements ou si votre pression sanguine est basse.

Glaucome à angle fermé :
RIVA-CITALOPRAM 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 RIVA-CITALOPRAM pourrait vous aider à déterminer si vous risquez de développer un glaucome à angle fermé. Obtenez un 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 RIVA-CITALOPRAM, voici ce que vous devez communiquer à votre médecin ou à votre pharmacien :

- Tous vos problèmes médicaux, y compris les problèmes cardiaques, les antécédents de crises épileptiques, le trouble bipolaire, les maladies du foie ou du rein ou le diabète ;

- Antécédents personnels de troubles hémorragiques ou d'un faible taux de plaquettes; antécédents personnels ou familiaux d'allongement de l'intervalle QT/QTc;

- Antécédents personnels d'évanouissements;

- Antécédents familiaux de mort subite cardiaque à <50 ans ;

- Antécédents personnels de déséquilibres électrolytiques (p.ex, faibles taux sanguins de potassium, de magnésium ou de calcium) ou de problèmes qui pourraient causer des déséquilibres

électrolytiques (p. ex., vomissements, diarrhée, déshydratation);

- Glaucome ou élévation de la pression dans les yeux;
- Antécédents personnels d'un trouble alimentaire ou régime alimentaire strict;
- Une fracture osseuse récente, l'ostéoporose ou les facteurs de risque d'ostéoporose ;
- Si vous êtes enceinte ou envisagez une grossesse, ou si vous allaitez ;
- Tous les médicaments (sur ordonnance ou en vente libre) que vous prenez ou avez pris au cours des 14 derniers jours, surtout les inhibiteurs de la monoamine oxydase, le pimozide, tout autre antidépresseur, les triptans (antimigraineux), le lithium, le tramadol ou des médicaments contenant du tryptophane ;
- Vos habitudes de consommation d'alcool et/ou de drogues ;
- Les produits naturels ou à base d'herbes médicinales que vous prenez (p. ex., le millepertuis) ;
- Si vous conduisez un véhicule ou effectuez des tâches dangereuses au travail.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas RIVA-CITALOPRAM si vous prenez ou avez pris récemment :

- Un inhibiteur de la monoamine oxydase (p. ex., phénelzine, tranylcypromine, moclobémide ou sélégiline)
- Du pimozide
- Du linézolide (un antibiotique)
- Du bleu de méthylène (par voie intraveineuse)

La liste ci-après des médicaments qui pourraient augmenter le risque d'effets secondaires pendant que vous prenez RIVA-CITALOPRAM est partielle et non exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre un autre médicament (sur ordonnance, en vente libre ou à base de plantes médicinales) en même temps que RIVA-CITALOPRAM.

Autres médicaments susceptibles d'interagir avec RIVA-CITALOPRAM :

- Médicaments qui traitent les troubles du rythme cardiaque (antiarythmiques)
- Antipsychotiques
- Opioïdes 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 font uriner)
- Carbamazépine
- Autres ISRS, p. ex., escitalopram ou tout autre antidépresseur (p. ex., imipramine, désipramine)
- Lithium
- Tryptophane
- Cimétidine
- Triptans (p. ex., sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan)
- Fluconazole, kétoconazole, itraconazole
- Érythromycine
- Warfarine
- Oméprazole
- Plantes médicinales, telles que le millepertuis
- Certains médicaments pouvant agir sur la coagulation sanguine et augmenter les saignements, tels que les anticoagulants oraux (p. ex., warfarine, dabigatran), l'acide acétylsalicylique (p. ex., aspirine) et d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex., ibuprofène)
- Certains médicaments visant à soulager la douleur, comme le fentanyl (employé en anesthésie ou pour atténuer la douleur chronique), le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine
- Certains médicaments employés pour calmer la toux, comme le dextrométhorphane

Évitez de consommer de l'alcool pendant le traitement par RIVA-CITALOPRAM.

Les médicaments de la classe dont fait partie RIVA-CITALOPRAM peuvent augmenter le risque de saignements, tels que les saignements de nez, les ecchymoses (bleus), voire des hémorragies mortelles. La probabilité est plus grande si vous avez déjà souffert d'un trouble de la coagulation ou si vous prenez un médicament qui agit sur les plaquettes.

Chez un patient diabétique, la prise d'un ISRS peut déséquilibrer la glycémie (hypoglycémie et hyperglycémie).

Dites à votre médecin quels sont les médicaments (sur ordonnance ou grand public) et les produits de santé naturels que vous prenez ou envisagez de prendre.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

- Il est essentiel que vous suiviez les instructions de votre médecin à la lettre lorsque vous prenez RIVA-CITALOPRAM.

- En général, le médecin prescrit 20 mg/jour, que vous devez prendre en une seule dose, de préférence toujours à la même heure. Si vous êtes âgé, il est possible que votre médecin vous prescrive une dose plus faible. La dose doit parfois être augmentée. Ne modifiez jamais votre dose de RIVA-CITALOPRAM ni celle d'une personne que vous aidez, sauf à la demande de votre médecin. Prenez exactement la dose que votre médecin vous a prescrite. Ne l'augmentez jamais.

- Il est recommandé de boire de l'eau pour avaler vos comprimés. Ne les mâchez pas. RIVA-CITALOPRAM peut être pris avec ou sans nourriture.
- Vous devez continuer de prendre RIVA-CITALOPRAM même si vous ne notez pas d'amélioration de votre état, car il peut s'écouler plusieurs semaines avant que le médicament n'agisse. L'amélioration peut être graduelle.

- Continuez de prendre RIVA-CITALOPRAM tant que votre médecin vous le recommande. N'interrompez pas la prise du médicament même si vous commencez à vous sentir mieux, à moins que votre médecin ne l'exige. Votre médecin pourrait vous recommander de continuer à prendre RIVA-CITALOPRAM pendant plusieurs mois. Continuez de suivre les directives de votre médecin.

Surdose :

Si, par accident, vous avez ingéré une trop grande quantité de RIVA-CITALOPRAM, communiquez immédiatement avec votre médecin ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne vous sentez pas malade. Si vous allez chez le médecin ou à l'hôpital, emportez votre contenant de RIVA-CITALOPRAM avec vous.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous n'avez aucun symptôme.

Dose oubliée :

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

- RIVA-CITALOPRAM peut entraîner des effets indésirables. Ces effets secondaires sont notamment la fatigue, la sécheresse de la bouche, la sudation excessive, 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 de mettre fin à votre traitement par citalopram ou d'en réduire la dose. Divers symptômes (par exemple, étourdissements, rêves inhabituels, sensation de chocs électriques, agitation, anxiété, indifférence émotionnelle, difficulté de concentration, maux de tête, migraines, tremblements, nausées, vomissements, transpiration ou autres symptômes) peuvent survenir à l'arrêt du traitement ou après une diminution de la dose de citalopram. Ces symptômes peuvent aussi se produire si vous oubliez de prendre une dose. En général, ces symptômes disparaissent sans traitement. Prévenez votre médecin immédiatement si vous avez ces symptômes ou tout autre symptôme. Votre médecin pourrait alors ajuster la posologie de citalopram afin d'atténuer les symptômes.

- En général, les effets indésirables sont d'intensité légère et disparaissent après quelques jours. S'ils sont incommodants ou s'ils persistent, ou si vous éprouvez d'autres réactions défavorables inhabituelles pendant votre traitement par RIVA-CITALOPRAM, consultez votre médecin.

- En général, RIVA-CITALOPRAM ne modifie aucunement la capacité du patient à vaquer à ses activités quotidiennes habituelles. Cependant, il est préférable de ne pas conduire de voiture ni de faire fonctionner de l'équipement lourd tant que vous n'avez pas la certitude que la prise de RIVA-CITALOPRAM n'entraîne pas d'effets négatifs sur vous.

- Après la commercialisation, quelques nouveau-nés dont la mère avait pris un ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) tel que le bromhydrate de citalopram ou un autre antidépresseur de nouvelle génération pendant la grossesse ont eu, à la naissance, des complications qui ont nécessité une hospitalisation prolongée, un soutien respiratoire et une alimentation par gavage. Les symptômes signalés étaient les suivants: difficulté à s'alimenter et/ou à respirer, convulsions, excès ou manque de tension musculaire, agitation et pleurs constants. Dans la plupart des cas, la mère avait pris l'antidépresseur de nouvelle génération pendant le troisième trimestre de sa grossesse. Ces symptômes évoquent soit un effet secondaire direct de l'antidépresseur sur le bébé, soit un syndrome de retrait provoqué par un arrêt soudain de l'exposition au médicament. D'ordinaire, ces symptômes disparaissent avec le temps. Cependant, si vous constatez la présence d'un de ces symptômes chez votre bébé, communiquez avec votre médecin le plus rapidement possible.

- Si vous êtes enceinte et prenez un ISRS, ou un autre antidépresseur de nouvelle génération, vous devriez discuter avec votre médecin des risques et des avantages des divers traitements qui s'offrent à vous. Cependant, vous NE devez absolument PAS cesser de prendre ces médicaments sans consulter votre médecin.

- Si vous avez des symptômes qui font penser à un trouble du rythme cardiaque, comme des étourdissements, des palpitations, un évanouissement ou une crise convulsive, vous devez consulter un médecin immédiatement.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez un traitement médical d'urgence.
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquents	**Faible taux de plaquettes :** Ecchymoses (bleus) ou saignements inhabituels de la peau ou d'autres régions		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez un traitement médical d'urgence.
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Manie : Suractivité comportementale et mentale		✓	
Rare	**Faible taux de sodium dans le sang :** Symptômes de fatigue, faiblesse, confusion avec douleurs, raideurs ou manque de coordination musculaires		✓	
Rare	**Glaucome :** Douleur oculaire, changements visuels, enflure ou rougeur des yeux ou du pourtour des yeux		✓	
Rare	**Saignements digestifs :** Vomissements de sang ou sang dans les selles		✓	
Rare	**Syndrome sérotoninergique :** Combinaison de symptômes parmi les suivants : agitation, confusion, tremblements, secousse musculaire, forte fièvre			✓
Très rare	**Crises convulsives :** Perte de conscience avec tremblements incontrôlables			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez un traitement médical d'urgence.
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Trouble du foie : Symptômes comprenant nausées, vomissements, perte d'appétit avec démangeaisons, jaunissement de la peau et des yeux, et urines foncées		✓	
Voir mises en garde et précautions	**Acathisie** : Agitation et incapacité de s'asseoir ou de rester immobile		✓	
	Apparition ou aggravation de problèmes émotifs ou comportementaux		✓	
Fréquence inconnue	Fréquence ou rythme cardiaque anormal(e), palpitations, évanouissement		✓	
	Signes de réactions cutanées graves, telles que le syndrome de Stevens-Johnson : Éruption cutanée, rougeur de la peau, cloques sur les lèvres, dans les yeux ou la bouche, desquamation (peau qui pèle), accompagnées de fièvre, frissons, maux te tête, toux et de courbatures			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive.
Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de ce médicament, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Comme tout autre médicament, RIVA-CITALOPRAM doit être gardé hors de la portée et de la vue des enfants. Conservez vos comprimés à la température ambiante (15°C à 30°C), dans un endroit sec.

Assurez-vous que le flacon est fermé hermétiquement.

Une date de péremption figure sur l'étiquette. N'utilisez pas le médicament passé cette date.

Si votre médecin vous demande de mettre fin à votre traitement, vous devriez retourner tout comprimé restant au pharmacien, à moins que votre médecin ne vous recommande de garder les comprimés à domicile.

N'OUBLIEZ PAS : Ce médicament est pour VOUS. Seul un médecin peut le prescrire. Par conséquent, n'offrez-le jamais à une autre personne, même si les symptômes de cette personne semblent être identiques aux vôtres.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaires grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet^{MC} (www.santecanada.gc.ca/medeffet) ;
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345 ;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
  - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice de l'adresse : 0701E
    Ottawa (Ontario)
    K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet^{MC} (www.santecanada.gc.ca/medeffet).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Laboratoire Riva inc. au 1-800-363-7988.

Ce dépliant a été rédigé par
Laboratoire Riva inc.
Blainville, Québec
J7C 3V4

Dernière révision: 22 décembre 2016