

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

21 juin 2017

*citalopram***SEROPRAM 20 mg, comprimé pelliculé sécable**

B/28 (CIP : 34009 338 336 1 9)

**SEROPRAM 40 mg/ml, solution buvable**

B/12 ml (CIP : 34009 346 537 2 8)

Laboratoire LUNDBECK SAS

Code ATC	<b>N06AB04 (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b>« - Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédures nationales) : SEROPRAM 20 mg, comprimé : 26/12/1994 SEROPRAM 40 mg/ml, solution buvable : 15/04/1998  Rectificatifs du 7 juin 2012 et 3 juin 2016 : modifications des rubriques « 4.3 contre-indications », « 4.4 mises en garde et précautions d'emploi » et « 4.8 effets indésirables » (cf. annexe).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	N N06 N06A N06AB N06AB04	Système nerveux Psychoanaleptiques Antidépresseurs Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine citalopram

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 22/01/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 02/10/2013, la Commission a considéré que le service médical rendu de SEROPRAM restait important dans les indications de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

- « Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
- Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP.

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

#### 4.1.1 Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)

Le laboratoire a fourni des nouvelles données d'efficacité issues de la littérature dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs :

► Une étude clinique multicentrique randomisée en double aveugle<sup>1</sup> ayant comparé l'efficacité et la tolérance de la vilazodone et du citalopram versus placebo (N = 1 162 patients).

► Une revue de la *Cochrane Collaboration* publiée en 2012<sup>2</sup> ayant comparé l'efficacité du citalopram versus d'autres antidépresseurs dans le traitement de la phase aiguë du trouble dépressif majeur (N = 6 147 patients) sur la base des échelles HRSD, MADRS et CGI-I.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission pour cette indication.

#### 4.1.2 Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie

Le laboratoire a également fourni des nouvelles données d'efficacité issues de la littérature dans le traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie :

► Une méta-analyse<sup>3</sup> ayant comparé l'efficacité entre 6 et 12 semaines de plusieurs antidépresseurs indiqués dans le trouble panique dont le citalopram, en termes de changement moyen des scores d'anxiété globale, des symptômes des attaques de panique et des arrêts de traitement (N = 5 236 patients).

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission pour cette indication.

### 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> décembre 2010 au 31 décembre 2015).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant notamment les rubriques « 4.3 Contre-indications », « 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi » et « 4.8 Effets indésirables » avec notamment l'ajout du risque d'allongement de l'intervalle QT (cf. annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

### 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2016), SEROPRAM a fait l'objet de 410 732 prescriptions.

SEROPRAM est majoritairement prescrit dans les épisodes dépressifs (43% des prescriptions).

---

<sup>1</sup> Mathews M et al. Efficacy and safety of vilazodone 20 and 40 mg in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2015;30:67-74.

<sup>2</sup> Cipriani A et al. Citalopram Versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(7):CD006534.

<sup>3</sup> Andrisano C et al. Newer antidepressants and panic disorder: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* 2013;28:33-45.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les épisodes dépressifs majeurs et les troubles paniques et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

### 4.4.1 Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)<sup>4,5,6,7 8</sup>

Le traitement médicamenteux n'est qu'un aspect de la prise en charge des sujets atteints de troubles dépressifs ne doit pas s'envisager indépendamment d'une prise en charge globale et doit être associé à une psychothérapie.

Les antidépresseurs constituent le traitement pharmacologique de référence des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères. Selon les recommandations de l'ANSM (ex-Afssaps) de 2006<sup>4</sup>, en cas d'épisode dépressif modéré à sévère en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire en raison de leur meilleure tolérance, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS, classe à laquelle appartient citalopram), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un antidépresseur de la classe des « autres antidépresseurs ».

Au sein de ces trois classes de produits, aucun antidépresseur n'est plus recommandé que les autres. Les antidépresseurs ayant globalement une efficacité similaire, le choix repose principalement sur le profil d'effets indésirables, les propriétés pharmacologiques, la préférence des patients, l'historique du traitement, le risque de symptômes de sevrage et la toxicité en cas de surdosage.

Le citalopram reste une option thérapeutique de première intention des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères.

### 4.4.2 Troubles paniques avec ou sans agoraphobie<sup>9,10,11,12</sup>

Selon les recommandations de l'ANSM (ex-Afssaps) de 2006<sup>4</sup>, la prise en charge des troubles anxieux repose sur la psychothérapie cognitivo-comportementales (TCC) et/ou les antidépresseurs. Les antidépresseurs constituent le traitement pharmacologique de référence des troubles panique avec ou sans agoraphobie. La TCC peut être envisagée soit comme alternative de première intention aux traitements antidépresseurs, soit comme traitement associé aux antidépresseurs chez les patients qui ont insuffisamment répondu aux TCC en première intention. Des symptômes anxieux isolés ou ne correspondant pas à un trouble anxieux caractérisé, à des phobies simples et de l'agoraphobie isolée ne sont pas des indications à un traitement antidépresseur.

Le citalopram reste une option thérapeutique dans la prise en charge médicamenteuse des troubles paniques avec ou sans agoraphobie. Les aspects psycho-éducatifs et les informations à donner au patient sur les troubles et les traitements sont essentiels.

<sup>4</sup> Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Afssaps, octobre 2006.

<sup>5</sup> American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Arlington (VA): American Psychiatric Association (APA); 2010.

<sup>6</sup> Kennedy SH et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540-60.

<sup>7</sup> NICE Clinical Guideline CG113: generalised anxiety disorder in adults: management in primary, secondary and community care. Full Guideline. 2011

<sup>8</sup> Cleare A et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2015;29:459-525.

<sup>9</sup> Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2012;16(2):77-84.

<sup>10</sup> World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders | First Revision. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2008; 9: 248-312.

<sup>11</sup> HAS. Guide des affections longue durée « Affections psychiatriques de longue durée : Troubles anxieux graves ». 2007.

<sup>12</sup> NICE. Clinical guideline. Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment. 2013.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 2 octobre 2013, la place de SEROPRAM dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 02 octobre 2013 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

#### 5.1.1 Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

► L'épisode dépressif majeur se caractérise par une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités. Le niveau d'altération fonctionnelle associée à l'épisode dépressif majeur est variable, mais il existe une souffrance et/ou une altération sur le plan social ou professionnel, même en cas d'intensité légère. Les conséquences les plus graves d'un épisode dépressif majeur sont la tentative de suicide et le suicide.

► Le citalopram, au même titre que les autres ISRS, est un traitement à visée symptomatique de première intention de l'épisode dépressif majeur.

► Le rapport efficacité/effets indésirables du citalopram est important.

► Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

► Le citalopram reste une option thérapeutique de première intention des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SEROPRAM reste important dans les épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).**

#### 5.1.2 Troubles paniques avec ou sans agoraphobie

► Le trouble panique se caractérise par la survenue récurrente d'attaques de panique associée, entre les crises, à une crainte de la survenue de nouvelles attaques et à une préoccupation permanente quant aux implications possibles ou aux conséquences de ces attaques de panique. Le trouble peut être associé ou non à une agoraphobie qui se définit par une anxiété liée au fait de se retrouver dans des endroits ou des situations d'où il pourrait être difficile de s'échapper ou d'obtenir un secours en cas d'attaque de panique. Ce trouble peut interférer de manière significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel et social.

► Le citalopram est un traitement à visée préventive des attaques de paniques avec ou sans agoraphobie.

► Le rapport efficacité/effets indésirables du citalopram est important.

► Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans la prévention des attaques de paniques avec ou sans agoraphobie.

► Le citalopram reste une option thérapeutique dans la prise en charge médicamenteuse des troubles paniques avec ou sans agoraphobie. Les aspects psycho-éducatifs et les informations à donner au patient sur les troubles et les traitements sont essentiels.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SEROPRAM reste important dans la prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie.**

## **05.2** Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements :**

Ils ne sont pas adaptés aux modalités de prescription. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

**Tableau des modifications de RCP SEROPRAM gamme depuis la dernière évaluation**

Libellé précédent	Nouveau libellé
Rectificatif du 07 juin 2012	
4. DONNEES CLINIQUES	
4.3. Contre-indications	
<p>Ce médicament NE DOIT JAMAIS être prescrit dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité au citalopram,</li> <li>• Insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min., en l'absence de données,</li> <li>• Association aux IMAO non sélectifs.(cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Association avec le pimozide. (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).</li> </ul>	<p>Ce médicament NE DOIT JAMAIS être prescrit dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité au citalopram, <u>ou à un des excipients (voir rubrique 6.1).</u></li> <li>• Insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min., en l'absence de données.</li> <li>• Association aux IMAO non sélectifs. <del>(cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.5)).</del></li> <li>• <u>Le citalopram ne doit pas être administré aux patients recevant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (y compris la sélégiline à une dose journalière supérieure à 10 mg/jour). Le citalopram ne doit pas être administré pendant 14 jours après l'arrêt d'un IMAO irréversible ou pendant le temps spécifié dans les mentions légales d'un IMAO réversible après l'arrêt de celui-ci.</u> <u>Les IMAO ne doivent pas être administrés pendant sept jours après l'arrêt du citalopram.</u></li> <li>• Association avec le pimozide. <del>(cf. (voir rubrique 4.5-Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions)).</del></li> <li>• <u>Association avec le linézolide, sauf si une surveillance étroite et un contrôle de la pression artérielle sont possibles (voir rubrique 4.5).</u></li> <li>• <u>Chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT.</u></li> <li>• <u>Association avec un autre médicament qui pourrait entraîner un allongement du QT (voir section 4.5).</u></li> </ul>
<b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi</b>	
<u>Mises en garde</u>	<del>Mises en garde</del>
Le risque de tentative de suicide est inhérent à la dépression et peut persister	<del>Le risque de tentative de suicide est inhérent à la dépression et peut persister</del>

jusqu'à l'amélioration significative de l'état du patient qui peut intervenir soit spontanément soit sous traitement.

Les patients traités par un antidépresseur doivent être surveillés étroitement, en particulier en début de traitement, du fait du risque d'aggravation clinique et/ou de survenue de suicidalité (idées ou comportements suicidaires).

Cette précaution doit également être observée lors du traitement d'autres troubles psychiatriques en raison de la co-morbidité associée aux épisodes dépressifs majeurs.

Certains patients souffrant d'attaques de panique peuvent présenter une recrudescence des troubles en début de traitement.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

#### Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans

L'utilisation de SEROPRAM est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

#### **Précautions d'emploi**

Insomnie ou nervosité en début de traitement peuvent justifier une diminution de la posologie ou un traitement transitoire symptomatique.

Bien qu'aucune interaction nette n'ait été mise en évidence avec l'alcool, la consommation en est déconseillée, comme avec tout médicament psychotrope.

En cas de virage maniaque franc, le traitement par citalopram sera interrompu et, le

~~jusqu'à l'amélioration significative de l'état du patient qui peut intervenir soit spontanément soit sous traitement.~~

~~Les patients traités par un antidépresseur doivent être surveillés étroitement, en particulier en début de traitement, du fait du risque d'aggravation clinique et/ou de survenue de suicidalité (idées ou comportements suicidaires).~~

~~Cette précaution doit également être observée lors du traitement d'autres troubles psychiatriques en raison de la co-morbidité associée aux épisodes dépressifs majeurs.~~

~~Certains patients souffrant d'attaques de panique peuvent présenter une recrudescence des troubles en début de traitement.~~

~~En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.~~

Traitement des personnes âgées et des patients présentant une insuffisance rénale et une insuffisance hépatique, voir rubrique 4.2.

#### **Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans**

L'utilisation de SEROPRAM est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

#### ~~**Précautions d'emploi**~~

~~Insomnie ou nervosité en début de traitement peuvent justifier une diminution de la posologie ou un traitement transitoire symptomatique.~~

~~Bien qu'aucune interaction nette n'ait été mise en évidence avec l'alcool, la consommation en est déconseillée, comme avec tout médicament psychotrope.~~

~~En cas de virage maniaque franc, le traitement par citalopram sera interrompu et, le~~

plus souvent, un neuroleptique sédatif prescrit.

Chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie, il est prudent de renforcer la surveillance clinique et électrique. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.

En cas d'insuffisance hépatique, le métabolisme peut être ralenti, la posologie devra donc être réduite de moitié (cf. rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

La possibilité de survenue d'une hyponatrémie, *a fortiori* lors de la co-prescription avec des médicaments susceptibles d'entraîner cette anomalie électrolytique, doit être connue, notamment chez le sujet âgé, surtout s'il est dénutri, et le cirrhotique.

Des cas d'hémorragies, parfois graves, ont été rapportés lors de l'utilisation d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Une attention particulière est recommandée chez les patients ayant des antécédents d'anomalies de l'hémostase et chez les patients traités simultanément par des anticoagulants oraux, par des médicaments agissant sur la fonction plaquettaire tels que les AINS et l'aspirine ou par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement.

Lors de la prise concomitante de citalopram et de préparations contenant du millepertuis, les effets indésirables du citalopram peuvent être plus fréquents (cf. également rubrique 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

L'arrêt brutal d'un traitement par ISRS peut être à l'origine de réactions de sevrage chez certains patients telles que sensations vertigineuses, paresthésies, tremblements, anxiété, nausées, palpitations. Il est recommandé d'arrêter progressivement le traitement sur plusieurs semaines afin de diminuer le risque de survenue de syndrome de sevrage (cf. rubrique 4.8 Effets indésirables).

~~plus souvent, un neuroleptique sédatif prescrit.~~

~~Chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie, il est prudent de renforcer la surveillance clinique et électrique. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.~~

~~En cas d'insuffisance hépatique, le métabolisme peut être ralenti, la posologie devra donc être réduite de moitié (cf. rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).~~

~~La possibilité de survenue d'une hyponatrémie, *a fortiori* lors de la co-prescription avec des médicaments susceptibles d'entraîner cette anomalie électrolytique, doit être connue, notamment chez le sujet âgé, surtout s'il est dénutri, et le cirrhotique.~~

~~Des cas d'hémorragies, parfois graves, ont été rapportés lors de l'utilisation d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Une attention particulière est recommandée chez les patients ayant des antécédents d'anomalies de l'hémostase et chez les patients traités simultanément par des anticoagulants oraux, par des médicaments agissant sur la fonction plaquettaire tels que les AINS et l'aspirine ou par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement.~~

~~Lors de la prise concomitante de citalopram et de préparations contenant du millepertuis, les effets indésirables du citalopram peuvent être plus fréquents (cf. également rubrique 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).~~

~~L'arrêt brutal d'un traitement par ISRS peut être à l'origine de réactions de sevrage chez certains patients telles que sensations vertigineuses, paresthésies, tremblements, anxiété, nausées, palpitations. Il est recommandé d'arrêter progressivement le traitement sur plusieurs semaines afin de diminuer le risque de survenue de syndrome de sevrage (cf. rubrique 4.8 Effets indésirables).~~

#### Anxiété paradoxale

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

### **Hyponatrémie**

De rares cas d'hyponatrémie, probablement dus à une sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) ont été décrits avec les ISRS. Cette hyponatrémie disparaît généralement à l'arrêt du traitement. Les femmes âgées semblent être plus à risque.

### **Suicides/idées suicidaires ou aggravation clinique**

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à l'obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à l'obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

Les autres troubles psychiatriques dans lesquels SEROPRAM est prescrit peuvent également être associés à un risque accru de comportement suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

### **Akathisie/agitation psychomotrice**

L'utilisation des ISRS/IRSNa a été associée au développement d'une akathisie, caractérisée par une agitation ressentie comme désagréable ou pénible et un besoin de bouger souvent, ainsi que par une impossibilité à rester assis ou debout tranquillement. Ces troubles surviennent le plus souvent au cours des toutes

premières semaines de traitement. Une augmentation de posologie peut être préjudiciable aux patients ayant développé ces symptômes.

#### **Episodes maniaques**

Une phase maniaque peut survenir chez les patients atteints de troubles bipolaires. Le citalopram doit être interrompu en cas d'accès maniaque.

#### **Convulsions**

Les convulsions sont un risque potentiel avec les traitements antidépresseurs. Le citalopram devra être interrompu chez tout patient présentant des convulsions. Le citalopram devra être évité chez les patients présentant une épilepsie instable. En cas d'épilepsie contrôlée, une surveillance particulière des patients est recommandée. Le citalopram doit être interrompu en cas d'augmentation de la fréquence des convulsions.

#### **Diabète**

Un traitement par ISRS chez les patients diabétiques peut perturber l'équilibre glycémique. Un ajustement posologique de l'insuline ou des antidiabétiques oraux peut s'avérer nécessaire.

#### **Syndrome sérotoninergique**

Des rares cas de syndromes sérotoninergiques ont été décrits chez les patients traités par ISRS. Des symptômes tels qu'une agitation, des tremblements, des myoclonies et une hyperthermie peuvent indiquer la survenue d'un tel syndrome. Le traitement par citalopram devra être interrompu immédiatement et un traitement symptomatique instauré.

#### **Traitements sérotoninergiques**

L'association du citalopram à des traitements sérotoninergiques tels que le sumatriptan ou autres triptans, le tramadol, l'oxytriptan et le tryptophane doit être évitée.

#### **Hémorragie**

Des cas de saignements cutanés, tels que des ecchymoses, des anomalies du temps de saignement, des hémorragies gynécologiques, des saignements gastro-intestinaux, et d'autres saignements cutanés ou muqueux ont été décrits avec les ISRS (voir rubrique 4.8). La prudence est recommandée, en particulier chez les patients traités par des traitements connus pour altérer la fonction plaquettaire ou tout autre médicament connu pour augmenter le risque hémorragique, ou chez les patients avec des antécédents de troubles

hémorragiques.

#### **E.C.T. (électroconvulsivothérapie)**

En raison du peu de données cliniques disponibles sur l'administration d'un ISRS simultanément à une électroconvulsivothérapie, la prudence est recommandée.

#### **Millepertuis**

La prise concomitante de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables. Par conséquent, le citalopram et les préparations à base de plante contenant du millepertuis ne doivent pas être administrés de façon concomitante.

#### **Symptômes observés lors de l'arrêt du traitement**

L'apparition de symptômes de sevrage lors de l'arrêt du traitement est fréquente, particulièrement si l'arrêt est brutal (voir rubrique 4.8). Dans une étude clinique de prévention des récurrences, les effets indésirables rencontrés lors de l'arrêt du traitement surviennent chez environ 40 % des patients versus 20 % des patients qui continuent le traitement par citalopram.

Le risque de survenue de symptômes liés à l'arrêt du traitement peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée du traitement, la posologie et l'importance relative de la diminution de dose. Les réactions les plus souvent rapportées sont les suivantes : sensations vertigineuses, perturbations sensorielles (incluant paresthésies et sensations de choc électrique), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels.

Généralement, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée, cependant, ils peuvent être d'intensité sévère chez certains patients. Ils surviennent généralement durant les tous premiers jours d'arrêt de traitement, mais de très rares cas ont été rapportés chez des patients qui avaient par inadvertance oublié une prise.

Généralement, ces symptômes sont spontanément résolutifs et s'estompent habituellement en moins de 2 semaines, bien qu'ils puissent se prolonger dans certains cas (2 ou 3 mois, voire plus). Il est par conséquent recommandé de diminuer progressivement les doses de citalopram sur une période de plusieurs semaines ou mois, selon les impératifs du patient (voir rubrique 4.2.).

#### **Psychoses**

Le traitement des patients psychotiques souffrant d'épisodes dépressifs peut

	<p><u>entraîner une exacerbation des symptômes psychotiques.</u></p> <p><b><u>Allongement de l'intervalle QT</u></b></p> <p><u>Il a été démontré que le citalopram entraîne un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire, incluant des torsades de pointes, ont été rapportés depuis sa commercialisation, en particulier chez des femmes, présentant une hypokaliémie, un allongement de l'intervalle QT pré-existant ou d'autres pathologies cardiaques (voir sections 4.3., 4.5., 4.8. et 5-1.).</u></p> <p><u>La prudence est recommandée chez les patients souffrant de bradycardie ou ayant eu un infarctus du myocarde récent ou souffrant d'une insuffisance cardiaque non compensée.</u></p> <p><u>Des anomalies électrolytiques comme une hypokaliémie ou une hypomagnésémie augmentent le risque d'arythmie et doivent être corrigées avant de débiter un traitement par le citalopram.</u></p> <p><u>Si un patient présentant une pathologie cardiaque stabilisée est traité par le citalopram, un contrôle de l'électrocardiogramme (ECG) doit être effectué avant de débiter le traitement.</u></p> <p><u>Si des signes d'arythmie cardiaque apparaissent pendant le traitement par le citalopram, le traitement doit être arrêté et un ECG doit être effectué.</u></p> <p><b><u>Excipients</u></b></p> <p><u>Les comprimés contiennent du monohydrate de lactose. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose.</u></p>
--	--

#### **4.8 Effets indésirables**

<p>Les effets indésirables observés durant le traitement par citalopram sont surtout notés durant la première voire les deux premières semaines du traitement et s'estompent par la suite, parallèlement à l'amélioration de l'épisode dépressif.</p> <p>Ont été retrouvés, en monothérapie ou lors d'associations avec d'autres psychotropes, des troubles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• neuro-psychiques : nervosité, somnolence, asthénie, céphalées, vertiges, troubles du sommeil, pertes de mémoire, tendance suicidaire ; rarement tremblements, mouvements anormaux à type de dyskinésies buccofaciales, et syndromes extra-pyramidaux ;</li> <li>• gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, constipation, sécheresse buccale ;</li> </ul>	<p>Les effets indésirables observés durant le traitement par citalopram sont <del>surtout notés en général d'intensité peu sévère et transitoires et sont plus fréquemment observés</del> durant la première voire les deux premières semaines du traitement et s'estompent par la suite, <del>parallèlement à l'amélioration de l'épisode dépressif en intensité et en fréquence.</del></p> <p><u>Pour les effets indésirables suivants, il a été noté un effet dose-dépendant : augmentation de la transpiration, bouche sèche, insomnie, somnolence, diarrhée, nausées et fatigue.</u></p> <p><u>Les effets indésirables observés lors d'un traitement par ISRS et/ou par citalopram des patients dans des études contrôlées versus placebo ou depuis la</u></p>
--	---

- cutanés : rash, prurit ;
- visuels : troubles de l'accommodation ;
- métaboliques : perte ou prise de poids ;
- cardio-vasculaires : tachycardie, hypotension orthostatique, bradycardie chez les patients ayant une fréquence cardiaque basse ;
- de la libido ;
- de la miction ;
- hypersudation ;
- rares cas d'ecchymoses, d'hémorragies gynécologiques, de saignements gastro-intestinaux ou autres saignements cutanéomuqueux.
- très rarement : syndrome sérotoninergique en association (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) ;
- de très rares cas d'élévation des enzymes hépatiques et d'exceptionnelles hépatites cytolytiques, cholestatiques ou mixtes ont été rapportées lors d'un traitement par le citalopram.

Des cas d'hyponatrémie réversibles à l'arrêt du traitement et pouvant se révéler par une confusion voire une crise convulsive ont été observés notamment chez le sujet âgé.

Des études épidémiologiques, réalisées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme conduisant à ce risque est inconnu.

Un syndrome de sevrage comportant tout ou partie des symptômes tels que sensations vertigineuses, paresthésies, tremblements, anxiété, nausées, palpitations, peut survenir. Une telle éventualité nécessite une diminution progressive de la posologie (cf rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

Par ailleurs, certains effets indésirables sont liés à la nature même de la maladie dépressive :

- levée de l'inhibition psychomotrice, avec risque suicidaire ;
- inversion de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques ;
- réactivation d'un délire chez les sujets psychotiques ;
- manifestations paroxystiques d'angoisse.

Effets indésirables observés dans les essais cliniques dans l'épisode dépressif majeur chez l'enfant et l'adolescent :

commercialisation, sont listés ci-dessous par classe système-organe MedDRA et selon leur fréquence.

Les fréquences sont ainsi définies : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10000$ ) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<u>Classes de Systèmes organes</u>	<u>Fréquence</u>	<u>Effet indésirable</u>
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>	<u>Fréquence indéterminée</u>	<u>Thrombocytopénie</u>
<u>Affections du système immunitaire</u>	<u>Fréquence indéterminée</u>	<u>Hypersensibilité, Réaction anaphylactique</u>
<u>Affections endocriniennes</u>	<u>Fréquence indéterminée</u>	<u>Sécrétion inappropriée d'ADH</u>
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u>	<u>Fréquent</u>	<u>Diminution de l'appétit, diminution du poids</u>
	<u>Peu fréquent</u>	<u>Augmentation de l'appétit, augmentation du poids</u>
	<u>Rare</u>	<u>Hyponatrémie</u>
	<u>Fréquence indéterminée</u>	<u>Hypokaliémie</u>
<u>Affections psychiatriques</u>	<u>Fréquent</u>	<u>Agitation, baisse de la libido, anxiété, nervosité, confusion, anorgasmie chez la femme, rêves anormaux</u>
	<u>Peu fréquent</u>	<u>Agression, dépersonnalisation, hallucinations, manie</u>
	<u>Fréquence indéterminée</u>	<u>Attaque de panique, bruxisme, impatience, troubles du sommeil, idées suicidaires, comportements suicidaires<sup>1</sup></u>
<u>Affections du système nerveux</u>	<u>Très fréquent</u>	<u>Somnolence, insomnie</u>
	<u>Fréquent</u>	<u>Tremblements, paresthésie, étourdissements, difficulté d'attention</u>
	<u>Peu fréquent</u>	<u>Syncope</u>

Des effets indésirables psychiatriques ont été rapportés dans les essais cliniques menés avec le citalopram dans l'épisode dépressif majeur de l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Ces effets indésirables, notamment comportement de type suicidaire (incluant *tentative de suicide et idées suicidaires*) et agitation, rappellent ceux observés avec les autres ISRS et pourraient traduire un effet stimulant du citalopram.

	Rare	<a href="#">Convulsions type grand mal, dyskinésie, perturbation du goût</a>
	Fréquence indéterminée	<a href="#">Convulsions, syndrome sérotoninergique, syndrome extrapyramidal, akathisie, mouvements anormaux</a>
<a href="#">Affections oculaires</a>	Peu fréquent	<a href="#">Mydriase</a>
	Fréquence indéterminée	<a href="#">Troubles visuels</a>
<a href="#">Affections de l'oreille et du labyrinthe</a>	Fréquent	<a href="#">Acouphènes</a>
<a href="#">Affections cardiaques</a>	Peu fréquent	<a href="#">Bradycardie (chez les patients ayant une fréquence cardiaque basse), tachycardie</a>
	Fréquence indéterminée	<a href="#">Allongement du QT<sup>2</sup> Arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointe</a>
<a href="#">Affections vasculaires</a>	Fréquence indéterminée	<a href="#">Hypotension orthostatique</a>
<a href="#">Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</a>	Fréquent	<a href="#">Bâillements</a>
	Peu fréquent	<a href="#">Epistaxis</a>
<a href="#">Affections gastro-intestinales</a>	Très fréquent	<a href="#">Sécheresse buccale, nausées</a>
	Fréquent	<a href="#">Diarrhée, vomissements, constipation</a>
	Fréquence indéterminée	<a href="#">Hémorragies gastro-intestinales (incluant des rectorragies),</a>
<a href="#">Affections hépatobiliaires</a>	Rare	<a href="#">Hépatite</a>
	Fréquence indéterminée	<a href="#">Tests de la fonction hépatique anormaux</a>
<a href="#">Affections de la peau et du tissu sous-cutané</a>	Très fréquent	<a href="#">Hypersudation</a>
	Fréquent	<a href="#">Prurit</a>
	Peu fréquent	<a href="#">Urticair, alopécie, rash, purpura, photosensibilité</a>

	Fréquence indéterminée	Ecchymoses, angioedème
<u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u>	Fréquent	Myalgie, arthralgie
<u>Affections du rein et des voies urinaires</u>	Peu fréquent	Rétention urinaire
<u>Affections des organes de reproduction et du sein</u>	Fréquent	Chez l'homme : impuissance, troubles de l'éjaculation
	Peu fréquent	Chez la femme : ménorragie
	Fréquence indéterminée	Chez la femme : métrorragie Chez l'homme : priapisme, galactorrhée
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	Fréquent	Fatigue
	Peu fréquent	Œdème
	Rare	Pyrexie

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

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

<sup>2</sup> Allongement de l'intervalle QT

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaires incluant des torsades de pointes ont été rapportés depuis la commercialisation, en particulier chez des femmes, les patients présentant une hypokaliémie, un allongement de l'intervalle QT pré-existant ou d'autres pathologies cardiaques (voir rubriques 4.3., 4.5., 4.8. et 5.1.).

Ont été retrouvés, en monothérapie ou lors d'associations avec d'autres psychotropes, ~~des troubles~~ :

- ~~neuro-psychiques : nervosité, somnolence, asthénie, céphalées, vertiges, troubles du sommeil, pertes de mémoire, tendance suicidaire ; rarement tremblements, mouvements anormaux à type de dyskinésies buccofaciales, et syndromes extra-pyramidaux ;~~
- ~~gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, constipation, sécheresse buccale ;~~

- ~~cutanés : rash, prurit ;~~
- ~~visuels : troubles de l'accommodation ;~~
- ~~métaboliques : perte ou prise de poids ;~~
- ~~cardio-vasculaires : tachycardie, hypotension orthostatique, bradycardie chez les patients ayant une fréquence cardiaque basse ;~~
- ~~de la libido ;~~
- ~~de la miction ;~~
- ~~hypersudation ;~~

- rares cas d'ecchymoses, d'hémorragies gynécologiques, de saignements gastro-intestinaux ou autres saignements cutanéomuqueux.
- très rarement : syndrome sérotoninergique en association ([cf. voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions](#)) ;
- de très rares cas d'élévation des enzymes hépatiques et d'exceptionnelles hépatites cytolytiques, cholestatiques ou mixtes ont été rapportées lors d'un traitement par le citalopram.

Des cas d'hyponatrémie réversibles à l'arrêt du traitement et pouvant se révéler par une confusion voire une crise convulsive ont été observés notamment chez le sujet âgé.

~~Un syndrome de sevrage comportant tout ou partie des symptômes tels que~~

#### Fractures osseuses

Des études épidémiologiques, réalisées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme conduisant à ce risque est inconnu.

#### Symptômes observés lors de l'arrêt du traitement

~~L'arrêt du traitement par citalopram (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à la survenue de symptômes liés à cet arrêt. Les réactions les plus fréquemment rapportées sont les suivantes : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies et sensations de choc électrique), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, anxiété, nausées, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, peut survenir. Une telle éventualité nécessite une diminution progressive de la posologie (cf rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration), instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels. Généralement, ces événements sont d'intensité légère à modérée et sont~~

	<p><a href="#">spontanément résolutifs, néanmoins, ils peuvent être d'intensité sévère et/ou se prolonger chez certains patients. Il est donc conseillé lorsqu'un traitement par citalopram n'est plus nécessaire, de diminuer progressivement les doses (voir rubriques 4.2 et 4.4).</a></p> <p>Par ailleurs, certains effets indésirables sont liés à la nature même de la maladie dépressive :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• levée de l'inhibition psychomotrice, avec risque suicidaire ;</li> <li>• inversion de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques ;</li> <li>• réactivation d'un délire chez les sujets psychotiques ;</li> <li>• manifestations paroxystiques d'angoisse.</li> </ul> <p><b><u>Effets indésirables observés dans les essais cliniques dans l'épisode dépressif majeur chez l'enfant et l'adolescent :</u></b></p> <p>Des effets indésirables psychiatriques ont été rapportés dans les essais cliniques menés avec le citalopram dans l'épisode dépressif majeur de l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Ces effets indésirables, notamment comportement de type suicidaire (incluant tentative de suicide et idées suicidaires) et agitation, rappellent ceux observés avec les autres ISRS et pourraient traduire un effet stimulant du citalopram.</p>
	Liste I.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS être prescrit dans les cas suivants :

- Hypersensibilité au citalopram, ou à un des excipients (voir rubrique 6.1).
- Insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min, en l'absence de données.
- Association aux IMAO non sélectifs en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.5).
- Le citalopram ne doit pas être administré aux patients recevant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (y compris la sélégiline à une dose journalière supérieure à 10 mg/jour). Le citalopram ne doit pas être administré pendant 14 jours après l'arrêt d'un IMAO irréversible ou pendant le temps spécifié dans les mentions légales d'un IMAO réversible après l'arrêt de celui-ci.  
Les IMAO ne doivent pas être administrés pendant sept jours après l'arrêt du citalopram.
- Association avec le pimozide (voir rubrique 4.5).
- Association avec le linézolide, sauf si une surveillance étroite et un contrôle de la pression artérielle sont possibles (voir rubrique 4.5).
- Chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT.
- Association avec un autre médicament qui pourrait entraîner un allongement du QT (voir section 4.5).

Ce médicament NE DOIT JAMAIS être prescrit dans les cas suivants :

- Hypersensibilité au citalopram ou à un des excipients mentionnés à la(voir rubrique 6.1).
- Insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min, en l'absence de données.
- Associations aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs irréversibles en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.5).
- Le citalopram ne doit pas être administré aux patients recevant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (y compris la sélégiline à une dose journalière supérieure à 10 mg/jour). Le citalopram ne doit pas être administré pendant 14 jours après l'arrêt d'un IMAO irréversible ou pendant le temps spécifié dans les mentions légales d'un IMAO réversible après l'arrêt de celui-ci.  
Les IMAO ne doivent pas être administrés pendant sept jours après l'arrêt du citalopram.
- Association avec le pimozide (voir rubrique 4.5).
- ~~Association avec le linézolide, sauf si une surveillance étroite et un contrôle de la pression artérielle sont possibles (voir rubrique 4.5).~~
- Chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT.
- Association avec un autre médicament qui pourrait entraîner un allongement du QT (voir rubrique 4.5).

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

Traitement des personnes âgées et des patients présentant une insuffisance rénale et une insuffisance hépatique, voir rubrique 4.2.

##### Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans

L'utilisation de SEROPRAM est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à

Traitement des personnes âgées et des patients présentant une insuffisance rénale et une insuffisance hépatique, voir rubrique 4.2.

##### Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans

L'utilisation de SEROPRAM est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à

ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

#### **Anxiété paradoxale**

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

#### **Hyponatrémie**

De rares cas d'hyponatrémie, probablement dus à une sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) ont été décrits avec les ISRS. Cette hyponatrémie disparaît généralement à l'arrêt du traitement. Les femmes âgées semblent être plus à risque.

#### **Suicides/idées suicidaires ou aggravation clinique**

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à l'obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à l'obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

Les autres troubles psychiatriques dans lesquels SEROPRAM est prescrit peuvent également être associés à un risque accru de comportement suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débiter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type

ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

#### **Anxiété paradoxale**

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

#### **Hyponatrémie**

De rares cas d'hyponatrémie, probablement dus à une sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) ont été décrits avec les ISRS. Cette hyponatrémie disparaît généralement à l'arrêt du traitement. Les femmes âgées semblent être plus à risque.

#### **Suicides/idées suicidaires ou aggravation clinique**

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à l'obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à l'obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

Les autres troubles psychiatriques dans lesquels SEROPRAM est prescrit peuvent également être associés à un risque accru de comportement suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débiter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type

suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

#### **Akathisie/agitation psychomotrice**

L'utilisation des ISRS/IRSNa a été associée au développement d'une akathisie, caractérisée par une agitation ressentie comme désagréable ou pénible et un besoin de bouger souvent, ainsi que par une impossibilité à rester assis ou debout tranquillement. Ces troubles surviennent le plus souvent au cours des toutes premières semaines de traitement. Une augmentation de posologie peut être préjudiciable aux patients ayant développé ces symptômes.

#### **Episodes maniaques**

Une phase maniaque peut survenir chez les patients atteints de troubles bipolaires. Le citalopram doit être interrompu en cas d'accès maniaque.

#### **Convulsions**

Les convulsions sont un risque potentiel avec les traitements antidépresseurs. Le citalopram devra être interrompu chez tout patient présentant des convulsions. Le citalopram devra être évité chez les patients présentant une épilepsie instable. En cas d'épilepsie contrôlée, une surveillance particulière des patients est recommandée. Le citalopram doit être interrompu en cas d'augmentation de la fréquence des convulsions.

#### **Diabète**

Un traitement par ISRS chez les patients diabétiques peut perturber l'équilibre glycémique. Un ajustement posologique de l'insuline ou des antidiabétiques oraux peut s'avérer nécessaire.

#### **Syndrome sérotoninergique**

Des rares cas de syndromes sérotoninergiques ont été décrits chez les patients traités par ISRS. Des symptômes tels qu'une agitation, des tremblements, des myoclonies et une hyperthermie peuvent indiquer la survenue d'un tel syndrome. Le traitement par citalopram devra être interrompu immédiatement et un traitement symptomatique instauré.

suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

#### **Akathisie/agitation psychomotrice**

L'utilisation des ISRS/IRSNa a été associée au développement d'une akathisie, caractérisée par une agitation ressentie comme désagréable ou pénible et un besoin de bouger souvent, ainsi que par une impossibilité à rester assis ou debout tranquillement. Ces troubles surviennent le plus souvent au cours des toutes premières semaines de traitement. Une augmentation de posologie peut être préjudiciable aux patients ayant développé ces symptômes.

#### **Episodes maniaques**

Une phase maniaque peut survenir chez les patients atteints de troubles bipolaires. Le citalopram doit être interrompu en cas d'accès maniaque.

#### **Convulsions**

Les convulsions sont un risque potentiel avec les traitements antidépresseurs. Le citalopram devra être interrompu chez tout patient présentant des convulsions. Le citalopram devra être évité chez les patients présentant une épilepsie instable. En cas d'épilepsie contrôlée, une surveillance particulière des patients est recommandée. Le citalopram doit être interrompu en cas d'augmentation de la fréquence des convulsions.

#### **Diabète**

Un traitement par ISRS chez les patients diabétiques peut perturber l'équilibre glycémique. Un ajustement posologique de l'insuline ou des antidiabétiques oraux peut s'avérer nécessaire.

#### **Syndrome sérotoninergique**

Des rares cas de syndrome sérotoninergiques ont été décrits chez les patients traités par ISRS. Des symptômes tels qu'une agitation, des tremblements, des myoclonies et une hyperthermie peuvent indiquer la survenue d'un tel syndrome. Le traitement par citalopram devra être interrompu immédiatement et un traitement symptomatique instauré.

### **Traitements sérotoninergiques**

L'association du citalopram à des traitements sérotoninergiques tels que le sumatriptan ou autres triptans, le tramadol, l'oxytriptan et le tryptophane doit être évitée.

### **Hémorragie**

Des cas de saignements cutanés, tels que des ecchymoses, des anomalies du temps de saignement, des hémorragies gynécologiques, des saignements gastro-intestinaux, et d'autres saignements cutanés ou muqueux ont été décrits avec les ISRS (voir rubrique 4.8). La prudence est recommandée, en particulier chez les patients traités par des traitements connus pour altérer la fonction plaquettaire ou tout autre médicament connu pour augmenter le risque hémorragique, ou chez les patients avec des antécédents de troubles hémorragiques.

### **E.C.T. (électroconvulsivothérapie)**

En raison du peu de données cliniques disponibles sur l'administration d'un ISRS simultanément à une électroconvulsivothérapie, la prudence est recommandée.

### **Millepertuis**

La prise concomitante de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables. Par conséquent, le citalopram et les préparations à base de plante contenant du millepertuis ne doivent pas être administrés de façon concomitante.

### **Symptômes observés lors de l'arrêt du traitement**

L'apparition de symptômes de sevrage lors de l'arrêt du traitement est fréquente, particulièrement si l'arrêt est brutal (voir rubrique 4.8). Dans une étude clinique de prévention des récives, les effets indésirables rencontrés lors de l'arrêt du traitement surviennent chez environ 40 % des patients versus 20 % des patients qui continuent le traitement par citalopram.

Le risque de survenue de symptômes liés à l'arrêt du traitement peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée du traitement, la posologie et l'importance relative de la diminution de dose. Les réactions les plus souvent rapportées sont les suivantes : sensations vertigineuses, perturbations sensorielles (incluant paresthésies et sensations de choc électrique), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations,

### **Traitements sérotoninergiques**

L'association du citalopram à des traitements sérotoninergiques tels que le sumatriptan ou autres triptans, le tramadol, l'oxytriptan et le tryptophane doit être évitée.

### **Hémorragie**

Des cas de saignements cutanés, tels que des ecchymoses, des anomalies du temps de saignement, des hémorragies gynécologiques, des saignements gastro-intestinaux, et d'autres saignements cutanés ou muqueux ont été décrits avec les ISRS (voir rubrique 4.8). La prudence est recommandée, en particulier chez les patients traités par des traitements connus pour altérer la fonction plaquettaire ou tout autre médicament connu pour augmenter le risque hémorragique, ou chez les patients avec des antécédents de troubles hémorragiques.

### **E.C.T. (électroconvulsivothérapie)**

En raison du peu de données cliniques disponibles sur l'administration d'un ISRS simultanément à une électroconvulsivothérapie, la prudence est recommandée.

### **Millepertuis**

La prise concomitante de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables. Par conséquent, le citalopram et les préparations à base de plante contenant du millepertuis ne doivent pas être administrés de façon concomitante.

### **Symptômes observés lors de l'arrêt du traitement**

L'apparition de symptômes de sevrage lors de l'arrêt du traitement est fréquente, particulièrement si l'arrêt est brutal (voir rubrique 4.8). Dans une étude clinique de prévention des récives, les effets indésirables rencontrés lors de l'arrêt du traitement surviennent chez environ 40 % des patients versus 20 % des patients qui continuent le traitement par citalopram.

Le risque de survenue de symptômes liés à l'arrêt du traitement peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée du traitement, la posologie et l'importance relative de la diminution de dose. Les réactions les plus souvent rapportées sont les suivantes : sensations vertigineuses, perturbations sensorielles (incluant paresthésies et sensations de choc électrique), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations,

instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels.

Généralement, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée, cependant, ils peuvent être d'intensité sévère chez certains patients. Ils surviennent généralement durant les tous premiers jours d'arrêt de traitement, mais de très rares cas ont été rapportés chez des patients qui avaient par inadvertance oublié une prise.

Généralement, ces symptômes sont spontanément résolutifs et s'estompent habituellement en moins de 2 semaines, bien qu'ils puissent se prolonger dans certains cas (2 ou 3 mois, voire plus). Il est par conséquent recommandé de diminuer progressivement les doses de citalopram sur une période de plusieurs semaines ou mois, selon les impératifs du patient (voir rubrique 4.2.).

### **Psychoses**

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

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

Il a été démontré que le citalopram entraîne un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire, incluant des torsades de pointes, ont été rapportés depuis sa commercialisation, en particulier chez des femmes, présentant une hypokaliémie, un allongement de l'intervalle QT pré-existant ou d'autres pathologies cardiaques (voir sections 4.3., 4.5., 4.8. et 5-1.).

La prudence est recommandée chez les patients souffrant de bradycardie ou ayant eu un infarctus du myocarde récent ou souffrant d'une insuffisance cardiaque non compensée.

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

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

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

### **Excipients**

Les comprimés contiennent du monohydrate de lactose. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou de malabsorption du glucose-

instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels.

Généralement, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée, cependant, ils peuvent être d'intensité sévère chez certains patients. Ils surviennent généralement durant les tous premiers jours d'arrêt de traitement, mais de très rares cas ont été rapportés chez des patients qui avaient par inadvertance oublié une prise.

Généralement, ces symptômes sont spontanément résolutifs et s'estompent habituellement en moins de 2 semaines, bien qu'ils puissent se prolonger dans certains cas (2 ou 3 mois, voire plus). Il est par conséquent recommandé de diminuer progressivement les doses de citalopram sur une période de plusieurs semaines ou mois, selon les impératifs du patient (voir rubrique 4.2.).

### **Psychoses**

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

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

Il a été démontré que le citalopram entraîne un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire, incluant des torsades de pointes, ont été rapportés depuis sa commercialisation, en particulier chez les femmes et les patients présentant une hypokaliémie, un allongement de l'intervalle QT pré-existant ou d'autres pathologies cardiaques (voir rubriques 4.3., 4.5., 4.8. et 5.1.).

La prudence est recommandée chez les patients souffrant de bradycardie ou ayant eu un infarctus du myocarde récent ou souffrant d'une insuffisance cardiaque non compensée.

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

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

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

### **Glaucome à angle fermé**

Les ISRS dont le citalopram peuvent avoir un effet sur la taille de la pupille à l'origine d'une mydriase. Cet effet mydriatique peut entraîner un rétrécissement de l'angle de l'œil résultant en une pression intra-oculaire élevée et un glaucome à

galactose.	<p><u>angle fermé, principalement chez les patients prédisposés. SEROPRAM devra par conséquent être utilisé avec précaution chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou ayant des antécédents de glaucome.</u></p> <p><b>Mode d'administration</b></p> <p>Ce médicament devra être administré exclusivement par perfusion intraveineuse lente en respectant la vitesse maximale de perfusion correspondant à 20 mg de citalopram base par heure (et sans injection "en bolus") (voir rubrique 4.2).</p>
------------	---

#### 4.8 Effets indésirables

<p>Les effets indésirables observés durant le traitement par citalopram sont en général d'intensité peu sévère et transitoires et sont plus fréquemment observés durant la première voire les deux premières semaines du traitement et s'estompent par la suite en intensité et en fréquence.</p> <p>Pour les effets indésirables suivants, il a été noté un effet dose-dépendant : augmentation de la transpiration, bouche sèche, insomnie, somnolence, diarrhée, nausées et fatigue.</p> <p>Les effets indésirables observés lors d'un traitement par ISRS et/ou par citalopram des patients dans des études contrôlées versus placebo ou depuis la commercialisation, sont listés ci-dessous par classe système-organe MedDRA et selon leur fréquence.</p> <p>Les fréquences sont ainsi définies : très fréquent (<math>\geq 1/10</math>), fréquent (<math>\geq 1/100</math> à <math>&lt; 1/10</math>), peu fréquent (<math>\geq 1/1000</math> à <math>&lt; 1/100</math>), rare (<math>\geq 1/10000</math> à <math>&lt; 1/1000</math>), très rare (<math>&lt; 1/10000</math>) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p>	<p>Les effets indésirables observés durant le traitement par citalopram sont en général d'intensité peu sévère et transitoires et sont plus fréquemment observés durant la première voire les deux premières semaines du traitement et s'estompent par la suite en intensité et en fréquence.</p> <p>Pour les effets indésirables suivants, il a été noté un effet dose-dépendant : augmentation de la transpiration, bouche sèche, insomnie, somnolence, diarrhée, nausées et fatigue.</p> <p>Les effets indésirables observés lors d'un traitement par ISRS et/ou par citalopram des patients dans des études contrôlées versus placebo ou depuis la commercialisation, sont listés ci-dessous par classe système-organe MedDRA et selon leur fréquence.</p> <p>Les fréquences sont ainsi définies : très fréquent (<math>\geq 1/10</math>), fréquent (<math>\geq 1/100</math> à <math>&lt; 1/10</math>), peu fréquent (<math>\geq 1/1000</math> à <math>&lt; 1/100</math>), rare (<math>\geq 1/10000</math> à <math>&lt; 1/1000</math>), très rare (<math>&lt; 1/10000</math>) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p>
---	---

Classes de Systèmes organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, Réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Fréquence indéterminée	Sécrétion inappropriée d'ADH
Troubles du	Fréquent	Diminution de l'appétit, diminution du poids

Classes de Systèmes organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, Réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Fréquence indéterminée	Sécrétion inappropriée d'ADH
Troubles du	Fréquent	Diminution de l'appétit, diminution du poids

métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Augmentation de l'appétit, augmentation du poids	métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Augmentation de l'appétit, augmentation du poids
	Rare	Hyponatrémie		Rare	Hyponatrémie
	Fréquence indéterminée	Hypokaliémie		Fréquence indéterminée	Hypokaliémie
Affections psychiatriques	Fréquent	Agitation, baisse de la libido, anxiété, nervosité, confusion, anorgasmie chez la femme, rêves anormaux	Affections psychiatriques	Fréquent	Agitation, baisse de la libido, anxiété, nervosité, confusion, anorgasmie chez la femme, rêves anormaux
	Peu fréquent	Agression, dépersonnalisation, hallucinations, manie		Peu fréquent	Agression, dépersonnalisation, hallucinations, manie
	Fréquence indéterminée	Attaque de panique, bruxisme, impatience, troubles du sommeil, idées suicidaires, comportements suicidaires <sup>1</sup>		Fréquence indéterminée	Attaque de panique, bruxisme, impatience, troubles du sommeil, idées suicidaires, comportements suicidaires <sup>1</sup>
Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence, insomnie	Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence, insomnie, <u>céphalées</u>
	Fréquent	Tremblements, paresthésie, étourdissements, difficulté d'attention		Fréquent	Tremblements, paresthésie, étourdissements, difficulté d'attention
	Peu fréquent	Syncope		Peu fréquent	Syncope
	Rare	Convulsions type grand mal, dyskinésie, perturbation du goût		Rare	Convulsions type grand mal, dyskinésie, perturbation du goût
	Fréquence indéterminée	Convulsions, syndrome sérotoninergique, syndrome extrapyramidal, akathisie, mouvements anormaux		Fréquence indéterminée	Convulsions, syndrome sérotoninergique, syndrome extrapyramidal, akathisie, mouvements anormaux
Affections oculaires	Peu fréquent	Mydriase	Affections oculaires	Peu fréquent	Mydriase
	Fréquence indéterminée	Troubles visuels		Fréquence indéterminée	Troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Acouphènes	Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	Peu fréquent	Bradycardie (chez les patients ayant une fréquence cardiaque basse), tachycardie	Affections cardiaques	Peu fréquent	Bradycardie (chez les patients ayant une fréquence cardiaque basse), tachycardie
	Fréquence indéterminée	Allongement du QT <sup>2</sup> Arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointe		Fréquence indéterminée	Allongement du QT <sup>2</sup> Arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointe

Affections vasculaires	Fréquence indéterminée	Hypotension orthostatique	Affections vasculaires	Fréquence indéterminée	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Bâillements	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Bâillements
	Peu fréquent	Epistaxis		Peu fréquent	Epistaxis
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Sécheresse buccale, nausées	Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Sécheresse buccale, nausées
	Fréquent	Diarrhée, vomissements, constipation		Fréquent	Diarrhée, vomissements, constipation
	Fréquence indéterminée	Hémorragies gastro-intestinales (incluant des rectorragies),		Fréquence indéterminée	Hémorragies gastro-intestinales (incluant des rectorragies),
Affections hépatobiliaires	Rare	Hépatite	Affections hépatobiliaires	Rare	Hépatite
	Fréquence indéterminée	Tests de la fonction hépatique anormaux		Fréquence indéterminée	Tests de la fonction hépatique anormaux
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Hypersudation	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Hypersudation
	Fréquent	Prurit		Fréquent	Prurit
	Peu fréquent	Urticaire, alopecie, rash, purpura, photosensibilité		Peu fréquent	Urticaire, alopecie, rash, purpura, photosensibilité
	Fréquence indéterminée	Ecchymoses, angioedème		Fréquence indéterminée	Ecchymoses, angioedème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgie, arthralgie	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgie, arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Rétention urinaire	Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Chez l'homme : impuissance, troubles de l'éjaculation	Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Chez l'homme : impuissance, troubles de l'éjaculation
	Peu fréquent	Chez la femme : ménorragie		Peu fréquent	Chez la femme : ménorragie
	Fréquence indéterminée	Chez la femme : métrorragie Chez l'homme : priapisme, galactorrhée		Fréquence indéterminée	Chez la femme : métrorragie Chez l'homme : priapisme, galactorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
	Peu fréquent	Œdème		Peu fréquent	Œdème
	Rare	Pyrexie		Rare	Pyrexie

<p>Nombre de patients ayant reçu citalopram / placebo = 1346 / 545</p> <p><sup>1</sup> Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés au cours du traitement par citalopram ou peu après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4)</p> <p><sup>2</sup> <u>Allongement de l'intervalle QT</u></p> <p>Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaires incluant des torsades de pointes ont été rapportés depuis la commercialisation, en particulier chez des femmes, les patients présentant une hypokaliémie, un allongement de l'intervalle QT pré-existant ou d'autres pathologies cardiaques (voir rubriques 4.3., 4.5., 4.8. et 5.1.).</p> <p>Ont été retrouvés, en monothérapie ou lors d'associations avec d'autres psychotropes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• de rares cas d'ecchymoses, d'hémorragies gynécologiques, de saignements gastro-intestinaux ou autres saignements cutanéomuqueux.</li> <li>• très rarement : syndrome sérotoninergique en association (voir rubrique 4.5) ; de très rares cas d'élévation des enzymes hépatiques et d'exceptionnelles hépatites cytolytiques, cholestatiques ou mixtes ont été rapportées lors d'un traitement par le citalopram.</li> </ul> <p>Des cas d'hyponatrémie réversibles à l'arrêt du traitement et pouvant se révéler par une confusion voire une crise convulsive ont été observés notamment chez le sujet âgé.</p> <p><b><u>Fractures osseuses</u></b></p> <p>Des études épidémiologiques, réalisées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme conduisant à ce risque est inconnu.</p> <p><b><u>Symptômes observés lors de l'arrêt du traitement</u></b></p> <p>L'arrêt du traitement par citalopram (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à la survenue de symptômes liés à cet arrêt. Les réactions les plus fréquemment rapportées sont les suivantes : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies et sensations de choc électrique), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels. Généralement, ces événements sont d'intensité légère à modérée et sont spontanément résolutifs,</p>	<p>Nombre de patients ayant reçu citalopram / placebo = 1346 / 545</p> <p><sup>1</sup> Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés au cours du traitement par citalopram ou peu après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4)</p> <p><sup>2</sup> <u>Allongement de l'intervalle QT</u></p> <p>Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaires incluant des torsades de pointes ont été rapportés depuis la commercialisation, en particulier chez des femmes, les patients présentant une hypokaliémie, un allongement de l'intervalle QT pré-existant ou d'autres pathologies cardiaques (voir rubriques 4.3., 4.5., <del>4.8.</del> et 5.1.).</p> <p>Ont été retrouvés, en monothérapie ou lors d'associations avec d'autres psychotropes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• de rares cas d'ecchymoses, d'hémorragies gynécologiques, de saignements gastro-intestinaux ou autres saignements cutanéomuqueux.</li> <li>• très rarement : syndrome sérotoninergique en association (voir rubrique 4.5) ; de très rares cas d'élévation des enzymes hépatiques et d'exceptionnelles hépatites cytolytiques, cholestatiques ou mixtes ont été rapportées lors d'un traitement par le citalopram.</li> </ul> <p>Des cas d'hyponatrémie réversibles à l'arrêt du traitement et pouvant se révéler par une confusion voire une crise convulsive ont été observés notamment chez le sujet âgé.</p> <p><b><u>Fractures osseuses</u></b></p> <p>Des études épidémiologiques, réalisées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme conduisant à ce risque est inconnu.</p> <p><b><u>Symptômes observés lors de l'arrêt du traitement</u></b></p> <p>L'arrêt du traitement par citalopram (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à la survenue de symptômes liés à cet arrêt. Les réactions les plus fréquemment rapportées sont les suivantes : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies et sensations de choc électrique), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels. Généralement, ces événements sont d'intensité légère à modérée et sont spontanément résolutifs,</p>
---	--

néanmoins, ils peuvent être d'intensité sévère et/ou se prolonger chez certains patients. Il est donc conseillé lorsqu'un traitement par citalopram n'est plus nécessaire, de diminuer progressivement les doses (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Par ailleurs, certains effets indésirables sont liés à la nature même de la maladie dépressive :

- levée de l'inhibition psychomotrice, avec risque suicidaire ;
- inversion de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques ;
- réactivation d'un délire chez les sujets psychotiques ;
- manifestations paroxystiques d'angoisse.

**Effets indésirables observés dans les essais cliniques dans l'épisode dépressif majeur chez l'enfant et l'adolescent :**

Des effets indésirables psychiatriques ont été rapportés dans les essais cliniques menés avec le citalopram dans l'épisode dépressif majeur de l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Ces effets indésirables, notamment comportement de type suicidaire (incluant tentative de suicide et idées suicidaires) et agitation, rappellent ceux observés avec les autres ISRS et pourraient traduire un effet stimulant du citalopram.

néanmoins, ils peuvent être d'intensité sévère et/ou se prolonger chez certains patients. Il est donc conseillé lorsqu'un traitement par citalopram n'est plus nécessaire, de diminuer progressivement les doses (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Par ailleurs, certains effets indésirables sont liés à la nature même de la maladie dépressive :

- levée de l'inhibition psychomotrice, avec risque suicidaire ;
- inversion de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques ;
- réactivation d'un délire chez les sujets psychotiques ;
- manifestations paroxystiques d'angoisse.

**Effets indésirables observés dans les essais cliniques dans l'épisode dépressif majeur chez l'enfant et l'adolescent :**

Des effets indésirables psychiatriques ont été rapportés dans les essais cliniques menés avec le citalopram dans l'épisode dépressif majeur de l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Ces effets indésirables, notamment comportement de type suicidaire (incluant tentative de suicide et idées suicidaires) et agitation, rappellent ceux observés avec les autres ISRS et pourraient traduire un effet stimulant du citalopram.

**Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).