

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SEROPRAM 40 mg/ml, solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de citalopram.....	44,48
mg	
Quantité correspondant à citalopram base.....	40,00
mg	

Pour 1 ml.

1 ml de solution buvable contient 40 mg de citalopram base.

Un flacon de 12 ml renferme 480 mg de citalopram base.

Excipients à effet notoire : éthanol, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

ÉPISODES DEPRESSIFS MAJEURS (c'est-à-dire caractérisés)

Chez l'adulte :

16 à 32 mg par jour, soit 0,4 à 0,8 ml (0,1 ml renferme 4 mg de citalopram).

La posologie minimale efficace est de 16 mg par jour (soit 0,4 ml) et sera utilisée comme dose de départ. Une augmentation pourra se faire en fonction de la réponse clinique individuelle jusqu'à 32 mg par jour (soit 0,8 ml), dose maximale.

Durée du traitement

L'effet antidépresseur apparaît habituellement après 2 à 4 semaines de traitement.

Le traitement par antidépresseur est symptomatique. Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute.

PREVENTION DES ATTAQUES DE PANIQUE AVEC OU SANS AGORAPHOBIE

Chez l'adulte :

La posologie recommandée est de 16 à 24 mg par jour (0,4 à 0,6 ml). Le traitement doit être débuté à dose faible, 8 mg (soit 0,2 ml) par jour la première semaine avant d'augmenter la dose jusqu'à 16 mg par jour (soit 0,4 ml). La posologie peut être augmentée jusqu'à un maximum de 32 mg par jour (soit 0,8 ml) en fonction de la réponse clinique individuelle.

Durée du traitement

Le traitement sera prolongé plusieurs mois. Une étude clinique fait apparaître que l'efficacité maximale est atteinte à 3 mois de traitement et que la réponse est maintenue pendant toute la durée du traitement.

Personnes âgées de plus de 65 ans :

La posologie initiale chez le sujet âgé correspond à la moitié de la posologie habituellement recommandée, soit 8 - 16 mg par jour (soit 0,2 à 0,4 ml). La posologie maximum recommandée chez le sujet âgé est de 16 mg/jour (soit 0,4 ml).

Population pédiatrique

SEROPRAM ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Insuffisance hépatique

Une posologie initiale de 8 mg par jour (0,2 ml) est recommandée pendant les deux premières semaines de traitement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En fonction de la réponse individuelle, la posologie pourra être augmentée à 16 mg par jour (0,4 ml). La vigilance est de mise chez les patients présentant une fonction hépatique sévèrement réduite et l'augmentation posologique sera particulièrement prudente (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Cl_{CR} inférieure à 30 ml/min), (voir rubrique 5.2).

Symptômes observés lors de l'arrêt du traitement

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

Mode d'administration

La solution buvable de citalopram peut être administrée en une seule prise journalière à n'importe quel moment de la journée, indépendamment de la prise alimentaire.

La solution buvable peut être diluée dans un peu d'eau ou dans du jus de fruits (jus d'orange ou jus de pomme) selon la posologie prescrite (0,1 ml = 4 mg).

La biodisponibilité de la forme solution buvable étant supérieure à celle de la forme comprimé d'en moyenne 25%, l'équivalence entre les 2 formes est la suivante :

Comprimé	Solution buvable
10 mg	8 mg (0,2 ml)
20 mg	16 mg (0,4 ml)
30 mg	24 mg (0,6 ml)
40 mg	32 mg (0,8 ml)

4.3. Contre-indications

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

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min., en l'absence de données.
- Association aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) irréversibles en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.5).

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).
- 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).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Population pédiatrique

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 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 les triptans (incluant le sumatriptan et l'oxytriptan), les opioïdes (incluant le tramadol) 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). Les ISRS et IRSNA peuvent augmenter le risque d'hémorragie du post-partum (voir rubriques 4.6, 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).

Dysfonction sexuelle

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)/inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ou norépinéphrine) (IRSN) pourraient causer des symptômes de dysfonction sexuelle (voir rubrique 4.8). Des cas de dysfonction sexuelle dont les symptômes se sont prolongés malgré l'arrêt du traitement par des ISRS/IRSN ont été rapportés.

Psychoses

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

Allongement de l'intervalle QT

Il a été 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 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 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 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.

Excipients

Ce médicament contient 76 mg d'alcool par ml. Il est déconseillé chez les patients souffrant de maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie, de même que chez les femmes enceintes.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES

Médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique

Certains surdosages ou certains médicaments peuvent donner lieu à un syndrome sérotoninergique justifiant l'arrêt immédiat du traitement.

Ces médicaments sont essentiellement représentés par :

- le linézolide,
- le bleu de méthylène,
- le millepertuis,
- la péthidine et le tramadol,
- la plupart des antidépresseurs,
- la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine,
- certains tricycliques (clomipramine, amitriptyline, imipramine, trimipramine),
- les mixtes (venlafaxine, milnacipran, sibutramine),
- avec indications d'autres que la dépression : atomoxétine, duloxétine, oxitriptan,
- les IMAO, essentiellement non sélectifs, voire les IMAO-A sélectifs.

Le syndrome sérotoninergique se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale) simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation voire entraîner le décès.

Ces symptômes peuvent être d'ordre :

- neuropsychique (agitation, confusion, hypomanie),
- moteur (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité),
- végétatif (hypo- ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs, éventuellement coma),

- digestif (diarrhée).

Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.

Associations contre-indiquées

+ IMAO irréversibles (iproniazide)

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma, potentiellement mortel (voir rubrique 4.4).

Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par le citalopram, et d'au moins une semaine entre l'arrêt du citalopram et le début du traitement par l'IMAO.

+ Allongement de l'intervalle QT

Aucune étude pharmacocinétique et pharmacodynamique entre le citalopram et des traitements allongeant l'intervalle QT n'a été réalisée. Un effet cumulatif du citalopram et de ces traitements ne peut pas être exclu. Une administration concomitante de citalopram et de traitements allongeant l'intervalle QT, comme des antiarythmiques des groupes IA et III, des antipsychotiques (par exemple les phénothiazines, le pimozide, l'halopéridol), les antidépresseurs tricycliques, certains agents anti-microbiens (par exemple sparfloxacine, moxifloxacine, érythromycine IV, pentamidine, traitements antipaludiques en particulier l'halofantrine), certains antihistaminiques (astémizole, hydroxyzine, mizolastine, etc.) est donc contre-indiquée.

+ Pimozide

L'administration concomitante d'une dose unique de pimozide 2 mg chez des sujets traités avec du citalopram racémique 40 mg/jour pendant 11 jours a entraîné une augmentation de l'AUC (aire sous la courbe) et de la C_{max} de pimozide, bien que cela n'ait pas été systématiquement noté dans les études. L'administration concomitante de pimozide et de citalopram entraîne un allongement moyen de l'intervalle QTc d'approximativement 10 msec. Du fait de cette interaction observée avec de faibles doses de pimozide, l'administration concomitante de citalopram et de pimozide est contre-indiquée.

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées

+ IMAO-A réversibles, y compris linézolide et bleu de méthylène (moclobémide)

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (cf. supra).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Médicaments sérotoninergiques

Lithium et tryptophane

Aucune interaction pharmacodynamique n'a été observée dans les études cliniques où le citalopram a été administré de façon concomitante à du lithium. Cependant, une potentialisation des effets a été rapportée lors de l'administration concomitante d'ISRS et de lithium ou de tryptophane, justifiant des précautions d'emploi lors de telles associations. Une surveillance clinique régulière du taux de lithium doit être réalisée.

L'administration concomitante à des médicaments sérotoninergiques ex. opioïdes (incluant le tramadol) et triptans (incluant le sumatriptan et l'oxytriptan) peut entraîner l'augmentation des

effets 5-HT associés. En attendant la disponibilité de données complémentaires, l'utilisation concomitante de citalopram et d'agonistes du 5-HT, tels que le sumatriptan et les autres triptans, n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

+ Millepertuis (voie orale) (inducteur enzymatique)

Des interactions pharmacodynamiques entre les ISRS et les préparations à base de plante contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent se produire, entraînant une augmentation des effets indésirables (voir rubrique 4.4). Les interactions pharmacocinétiques n'ont pas été étudiées.

+ Hémorragie

La prudence est recommandée chez les patients traités simultanément avec des anticoagulants, des médicaments qui modifient la fonction plaquettaire, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique, le dipyridamole, et la ticlopidine ou les autres traitements (ex. antipsychotiques atypiques, phénothiazines, antidépresseurs tricycliques) pouvant augmenter le risque hémorragique (voir rubrique 4.4).

+ E.C.T. (électroconvulsivothérapie)

Il n'existe pas d'études cliniques permettant d'établir les risques et les bénéfices de l'utilisation combinée de l'électroconvulsivothérapie et du citalopram (voir rubrique 4.4).

+ Alcool

Aucune interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique n'est attendue entre le citalopram et l'alcool. Néanmoins, l'association citalopram et alcool est déconseillée.

+ Médicaments entraînant un allongement du QT ou une hypokaliémie/hypomagnésémie

La prudence est recommandée lors de l'utilisation concomitante de traitements qui allongent l'intervalle QT ou qui induisent une hypokaliémie/hypomagnésémie.

+ Médicaments qui abaissent le seuil épileptogène

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

+ Anticoagulants oraux

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le citalopram et à son arrêt.

+ Antidépresseurs imipraminiques

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'antidépresseur imipraminique avec risque de convulsions et fréquence accrue des effets indésirables.

En cas d'association, surveillance clinique accrue et, si nécessaire, adaptation posologique.

Associations à prendre en compte

+ IMAO-B (rasagiline, sélégiline)

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

+ Autres médicaments hyponatrémiants

Majoration du risque d'hyponatrémie.

+ Cyproheptadine

Risque de diminution de l'efficacité de l'antidépresseur.

+ Tramadol

Risque d'apparition de convulsions et/ou d'un syndrome sérotoninergique (cf. supra).

+ Triptans (almotriptan, élétriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan)

Risque potentiel d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire ou de syndrome sérotoninergique (cf. supra).

INTERACTIONS PHARMACOCINETIQUES

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

+ Alimentation

L'absorption et les autres propriétés pharmacocinétiques du citalopram ne sont pas modifiées par la prise d'aliments.

Effets des autres médicaments sur la pharmacocinétique du citalopram

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

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

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

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

Effets du citalopram sur la pharmacocinétique des autres médicaments

+ Métoprolol

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

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

+ Lévomépromazine, digoxine, carbamazépine

Aucune modification ou seulement des modifications mineures sans importance clinique ont été observées lors de l'administration de citalopram avec des substrats du CYP1A2 (clozapine et théophylline), du CYP2C9 (warfarine), du CYP2C19 (imipramine et méphénytoïne), du CYP2D6 (spartéine, imipramine, amitriptyline, rispéridone) et du CYP3A4 (warfarine, carbamazépine (et son métabolite l'époxyde de carbamazépine) et le triazolam).

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le citalopram et la lévomépromazine ou la digoxine (à noter que le citalopram n'induit pas et n'inhibe pas la glycoprotéine P).

+ Désipramine, imipramine

Au cours d'une étude pharmacocinétique, aucun effet n'a été observé à n'importe quelle concentration de citalopram ou d'imipramine, bien que la concentration de désipramine, le métabolite primaire de l'imipramine ait été augmentée. Lorsque la désipramine est associée au citalopram, une augmentation de la concentration plasmatique a été observée. Une réduction des doses de désipramine peut être nécessaire.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Des données publiées chez la femme enceinte (plus de 2500 naissances exposées pendant la grossesse) ne montrent pas de toxicité malformative fœtale. Cependant, le citalopram ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf s'il est clairement nécessaire et après avoir évalué le rapport bénéfice/risque.

Des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAP) du nouveau-né. Le risque observé a été d'environ 5 cas pour 1000 grossesses. Dans la population générale, le risque d'HTAP est de 1 à 2 cas pour 1000 grossesses.

Les données issues d'études observationnelles indiquent un risque accru (moins de 2 fois supérieur) d'hémorragie du post-partum faisant suite à une exposition aux ISRS/IRSNA dans le mois précédant la naissance (voir rubriques 4.4, 4.8).

Les symptômes suivants ont été rapportés chez le nouveau-né après utilisation d'IRS/INRS en fin de grossesse : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, difficultés d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblement, trémulation, irritabilité, léthargie, pleurs constants, somnolence, troubles du sommeil. Ces symptômes peuvent traduire soit la survenue d'une imprégnation sérotoninergique, soit la survenue d'un sevrage. Dans la majorité des cas, les complications débutent immédiatement ou rapidement (<24 heures) après l'accouchement.

Les nouveau-nés doivent être surveillés en conséquence si le traitement a été poursuivi jusqu'à un stade tardif de la grossesse.

Un arrêt brutal au cours de la grossesse doit être évité.

Allaitement

Bien que le passage du citalopram dans le lait maternel soit très faible, en l'absence de données suffisantes, la prudence est recommandée en cas d'allaitement au cours d'un traitement par le citalopram.

Fertilité

Des données chez l'animal ont montré que le citalopram pourrait affecter la qualité du sperme (voir rubrique 5.3).

Des cas rapportés chez l'homme traité par ISRS ont montré que l'effet sur la qualité du sperme était réversible.

L'impact sur la fécondité humaine n'a pas été observé à ce jour.

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

SEROPRAM 40 mg/ml, solution buvable a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les médicaments psychoactifs peuvent réduire la capacité de jugement et la réaction aux situations d'urgence. Les patients doivent être informés de ces effets et alertés sur la possibilité d'altération de conduite des véhicules et d'utilisation des machines.

4.8. Effets indésirables

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.

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

Les effets indésirables observés lors de 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.

Les fréquences sont ainsi définies : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 à < 1/10), peu fréquent (? 1/1000 à < 1/100), rare (? 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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 Hyperprolactinémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit, diminution du poids
	Peu fréquent	Augmentation de l'appétit, augmentation du poids
	Rare	Hyponatrémie
	Fréquence indéterminée	Hypokaliémie
Affections psychiatriques	Fréquent	Agitation, baisse de la libido, anxiété, nervosité, confusion, anorgasmie chez la femme, rêves anormaux
	Peu fréquent	Agression, dépersonnalisation, hallucinations, manie
	Fréquence indéterminée	Attaque de panique, bruxisme, impatience, troubles du sommeil, idées suicidaires, comportements suicidaires ¹ .
Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence, insomnie, céphalées
	Fréquent	Tremblements, paresthésie, étourdissement, difficulté d'attention
	Peu fréquent	Syncope
	Rare	Convulsions type grand mal, dyskinésie, perturbation du goût.
	Fréquence indéterminée	Convulsions, syndrome sérotoninergique, syndrome extrapyramidal, akathisie, mouvements anormaux.

Classes de Systèmes organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections oculaires	Peu fréquent	Mydriase
	Fréquence indéterminée	Troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	Peu fréquent	Bradycardie (chez les patients ayant une fréquence cardiaque basse), tachycardie
	Fréquence indéterminée	Allongement du QT ² Arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointe
Affections vasculaires	Fréquence indéterminée	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Bâillements
	Peu fréquent	Epistaxis
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Sécheresse buccale, nausées
	Fréquent	Diarrhée, vomissements, constipation
	Fréquence indéterminée	Hémorragies gastro-intestinales (incluant des rectorragies)
Affections hépatobiliaires	Rare	Hépatite
	Fréquence indéterminées	Tests de la fonction hépatique anormaux
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Hypersudation
	Fréquent	Prurit
	Peu fréquent	Urticaire, alopecie, rash, purpura, photosensibilité
	Fréquence indéterminée	Ecchymoses, angioedème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgie, arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Chez l'homme : impuissance, troubles de l'éjaculation
	Peu fréquent	Chez la femme : ménorragie
	Fréquence indéterminée	Galactorrhée Chez la femme : métrorragie, hémorragie du post-partum ³ Chez l'homme : priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
	Peu fréquent	?dème
	Rare	Pyrexie

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

1.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)

² 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 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. et 5.1.).

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

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

- de rares cas d'ecchymoses, d'hémorragies gynécologiques, de saignements gastro-intestinaux ou autres saignements cutanéomuqueux ;
- 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 rapportés 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.

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, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels. Généralement, ces événements sont d'intensité légère à modérée et sont 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).

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 <https://signalement.social->

4.9. Surdosage

Toxicité

Les données cliniques sur le surdosage en citalopram sont limitées et comprennent souvent un surdosage concomitant en plusieurs médicaments et/ou alcool. Des cas mortels de surdosage en citalopram ont été rapportés avec le citalopram seul. Cependant, la majorité des cas comprenait un surdosage concomitant en plusieurs médicaments.

Symptômes

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

Traitement

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antidépresseur/inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, code ATC : N06AB04.

Le citalopram est un inhibiteur puissant de la recapture de la sérotonine (5-HT).

Le citalopram est l'inhibiteur le plus sélectif de la recapture de la sérotonine connu à ce jour.

Le citalopram est pratiquement dépourvu d'effet sur la recapture de la noradrénaline (NA), de la dopamine (DA) et de l'acide gamma aminobutyrique (GABA).

Le citalopram n'a pratiquement pas d'affinité pour les récepteurs 5-HT₂, α ₁-adrénergiques, histaminergiques H₁, cholinergiques (muscariniques). Par ailleurs, le citalopram n'a également pratiquement pas d'affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}, dopaminergiques D₁ et D₂, α ₂- et β -adrénergiques, benzodiazépiniques et opioïdes.

Cette sélectivité du citalopram pourrait expliquer la faible incidence de certains effets indésirables du citalopram.

Il n'y a pas de phénomène de tolérance induit par les traitements à long terme avec le citalopram.

Tout comme les antidépresseurs tricycliques, les antidépresseurs sérotoninergiques et les IMAO, le citalopram diminue la quantité de sommeil paradoxal et augmente le pourcentage des phases de sommeil profond.

Bien que le citalopram n'ait pas d'affinité pour les récepteurs morphiniques, il potentialise l'effet anti-nociceptif des analgésiques centraux communément utilisés.

Chez l'homme, le citalopram ne diminue pas les fonctions cognitives (fonctions intellectuelles) ni les performances psychomotrices. Il a très peu ou pas d'effet sédatif, même en association avec l'alcool.

Le citalopram n'a pas réduit le flux salivaire lors d'une étude après administration unique à des volontaires sains. Par ailleurs, dans toutes les études menées chez des volontaires sains, les paramètres cardio-vasculaires n'ont pas été significativement modifiés.

Dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo chez le sujet adulte sain, l'allongement moyen de l'intervalle QTcF (correction selon la formule de Fridericia) par rapport à la valeur initiale était de 7,5 msec (IC 90% 5,9-9,1) à la dose de 20 mg par jour et de 16,7 msec (IC 90% 15,0-18,4) à la dose de 60 mg par jour.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption est rapide (Tmax moyen = 2 heures pour la forme solution buvable et Tmax moyen = 3 heures pour la forme comprimé), presque complète et indépendante de la prise alimentaire.

La biodisponibilité de la forme comprimé par voie orale est de l'ordre de 80 %. La biodisponibilité relative de la forme solution buvable est supérieure d'en moyenne 25% comparativement à la forme comprimé.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 80 % pour le citalopram et ses principaux métabolites.

Biotransformation

Tous les métabolites actifs du citalopram et notamment le didéméthylcitalopram sont également des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, bien que moins puissants que la molécule-mère. Les concentrations plasmatiques de citalopram inchangé restent prédominantes.

Élimination

La demi-vie d'élimination est d'environ 33 heures.

Il n'y a pas d'accumulation des concentrations plasmatiques dans la gamme de doses recommandées.

L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en 1 à 2 semaines.

Le citalopram est principalement éliminé par voie hépatique (85 %), 15 % étant éliminé par voie rénale.

Chez les patients âgés de plus de 65 ans

Le temps de demi-vie est allongé et les valeurs des clairances sont diminuées.

Chez les insuffisants hépatiques

Le citalopram est éliminé plus lentement chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

La demi-vie du citalopram est environ deux fois plus longue, et les concentrations plasmatiques du citalopram deux fois plus élevées à l'état d'équilibre, pour une dose donnée, par rapport aux concentrations atteintes chez des patients ayant une fonction hépatique normale.

Chez les insuffisants rénaux

Après administration unique d'une dose de 20 mg de citalopram, l'élimination est plus lente chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée, sans que cela n'entraîne une modification importante des paramètres pharmacocinétiques du citalopram.

Actuellement, il n'y a pas d'information disponible sur le devenir des patients ayant une insuffisance rénale sévère qui seraient traités, au long cours, par le citalopram (clairance de la créatinine < 20 ml/min).

5.3. Données de sécurité préclinique

Le citalopram a une faible toxicité aiguë.

Dans les études de toxicité chronique, aucun élément préjudiciable à l'usage thérapeutique n'a été observé.

Lors des expérimentations chez l'animal, le citalopram ne s'est pas montré tératogène et n'a pas modifié la gestation ou la périnatalité. De très faibles concentrations de citalopram passent cependant dans le lait (voir rubrique 4.6).

Des données chez l'animal ont montré une diminution des indices de fécondité et de grossesse, une diminution du nombre de nidations et un sperme anormal lors d'une exposition à des doses très supérieures aux doses thérapeutiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, hydroxyéthylcellulose 300, éthanol à 96 pour cent, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture : 2 ans.

Après ouverture du flacon, le produit ne doit pas être conservé au-delà de 16 semaines.

6.4. Précautions particulières de conservation

Avant ouverture du flacon : pas de précaution particulière de conservation.

Après ouverture du flacon : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

12 ml en flacon (verre brun) de 15 ml avec bouchon à vis en polypropylène blanc
+ une seringue de 1 ml en polypropylène incolore (graduation en dixièmes de millilitres).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

1. Appuyer sur le bouchon et dévisser.
2. Placer la seringue dans l'orifice du système d'adaptation.

3. Renverser le flacon et la seringue puis aspirer la solution buvable. Le volume aspiré dans la seringue doit être légèrement supérieur à celui prescrit.
4. Appuyer sur le piston de la seringue afin d'éliminer la solution buvable en excès et d'avoir la dose exacte prescrite.
5. Retourner le flacon et la seringue avant de séparer la seringue du flacon.
6. Verser le contenu de la seringue dans une cuillère ou un verre d'eau ou de jus de fruit.
7. Laver la seringue à l'eau.

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

LUNDBECK SAS

TOUR W, 102 TERRASSE BOIELDIEU
92800 PUTEAUX

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

- 346 537-2 ou 34009 346 537 2 8 : 12 ml en flacon (verre brun) + seringue pour administration orale

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I