

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Cipralex®

Comprimés d'oxalate d'escitalopram

Escitalopram à 5, 10, 15 et 20 mg

Antidépresseur / Anxiolytique / Antiobsessionnel

Lundbeck Canada Inc.
2600 Alfred-Nobel
Suite 400
St-Laurent, QC
H4S 0A9

Date de révision :
15 Juin 2018

N° de contrôle de la présentation : 192637

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	36
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	44
SURDOSAGE	46
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	48
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	50
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	50
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	51
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	51
ESSAIS CLINIQUES	52
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	56
TOXICOLOGIE	62
RÉFÉRENCES	68
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	72

CIPRALEX®

Comprimés d'oxalate d'escitalopram

Escitalopram à 5, 10, 15 et 20 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane (blanc E-171), hydroxypropyl méthyl cellulose, polyéthylèneglycol 400, stéarate de magnésium, talc.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

- Cipralex est indiqué pour le traitement symptomatique du trouble dépressif majeur (TDM).
- L'efficacité de Cipralex (oxalate d'escitalopram) pour maintenir la réponse antidépressive a été démontrée lors d'une étude comparative avec placebo chez des patients souffrant du trouble dépressif majeur qui avaient répondu à un traitement par Cipralex (oxalate d'escitalopram) à court terme de 8 semaines et que l'on a ensuite suivis pendant une période allant jusqu'à 36 semaines afin d'observer les rechutes (voir **ESSAIS CLINIQUES**).
- Cipralex est indiqué pour le traitement symptomatique de l'anxiété causant une détresse cliniquement importante chez les patients souffrant d'anxiété généralisée (AG).
- L'efficacité de Cipralex (oxalate d'escitalopram) pour maintenir la réponse anxiolytique pendant au moins 6 mois chez des patients souffrant d'AG a été démontrée lors d'une étude

comparative avec placebo à long terme (réalisée chez des patients qui avaient d'abord répondu à Cipralex (oxalate d'escitalopram) pendant une phase ouverte de 12 semaines)

- Cipralex est indiqué pour le traitement symptomatique du trouble obsessionnel-compulsif (TOC). Les obsessions et les compulsions doivent être ressenties comme étant dérangeantes, être une source de grande détresse, entraîner une perte de temps considérable et nuire considérablement à la vie sociale ou au fonctionnement professionnel du sujet.
- L'efficacité de Cipralex (oxalate d'escitalopram) pour maintenir la réponse antiobsessionnelle pendant une période atteignant 6 mois chez des patients souffrant du trouble obsessionnel-compulsif a été démontrée lors d'une étude comparative avec placebo à long terme réalisée chez des patients qui avaient d'abord répondu à Cipralex (oxalate d'escitalopram) pendant une phase ouverte de 16 semaines (voir **ESSAIS CLINIQUES**).
- Le médecin qui opte pour un traitement prolongé par Cipralex doit périodiquement réévaluer l'utilité de ce traitement chez son patient.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

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

Pédiatrie (< 18 ans) :

Cipralex n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Risque de changements comportementaux et émotionnels, voire d'automutilation**).

CONTRE-INDICATIONS

- Cipralex est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité connue à l'escitalopram ou à tout autre excipient du médicament. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie.
- Cipralex est contre-indiqué en présence d'un allongement connu de l'intervalle QT ou d'un syndrome du QT long congénital (voir également Mises en garde et précautions; Effets indésirables, Effets indésirables observés après la commercialisation, Troubles cardiaques; et Interactions médicamenteuses, Allongement de l'intervalle QT).
- **INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE**

Des réactions graves ont été signalées chez des patients qui recevaient un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) en association avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou le moclobémide, IMAO réversible, ainsi que chez des patients qui venaient de mettre fin à leur traitement par un ISRS et qui commençaient un traitement par un IMAO (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). L'administration concomitante d'un ISRS et d'un IMAO a entraîné des réactions graves, parfois mortelles, dont l'hyperthermie, la rigidité, les myoclonies, une instabilité du système autonome avec risque de fluctuations des signes vitaux, des altérations de l'état mental comme une agitation extrême évoluant vers le delirium et le coma. Certains cas se caractérisaient par des signes évocateurs du syndrome sérotoninergique.

Ciprallex ne doit donc pas être administré en concomitance avec un IMAO ni dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO (y compris le linézolide, un antibiotique inhibant la monoamine oxydase de manière non sélective et réversible, ainsi que le bleu de méthylène, un IMAO). De même, au moins 14 jours doivent s'écouler après l'arrêt du traitement par Ciprallex avant qu'un traitement par un IMAO ne soit amorcé.

- **PIMOZIDE**

Ciprallex ne doit pas être administré en concomitance avec le pimozide, un antipsychotique, car les résultats d'une étude comparative sur le citalopram (racémate) indiquent que l'usage concomitant des deux médicaments est associé à un risque accru d'allongement de l'intervalle QTc par rapport au pimozide administré seul. Cette interaction pharmacodynamique apparente est survenue en l'absence d'une interaction pharmacocinétique cliniquement significative; on ignore le mécanisme en cause (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

GÉNÉRALITÉS

RISQUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, VOIRE D'AUTOMUTILATION

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

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

Adultes, enfants et adolescents : Données supplémentaires

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

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

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

Symptômes de retrait

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

ARRÊT DU TRAITEMENT PAR CIPRALEX

L'arrêt du traitement exige une surveillance des symptômes parfois associés au retrait du médicament (par exemple, étourdissements, rêves inhabituels, troubles sensoriels [entre autres, paresthésies et sensation de chocs électriques], agitation, anxiété, indifférence émotionnelle, difficulté de concentration, céphalées, migraines, tremblements, nausées, vomissements et sudation) ou de tout autre symptôme qui pourrait être cliniquement important (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Dans la mesure du possible, on doit réduire la dose graduellement sur une période de plusieurs semaines plutôt que d'arrêter le traitement brusquement. Si le patient manifeste des symptômes qu'il juge intolérables après une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement, l'ajustement posologique doit tenir compte de sa réponse clinique (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

TRAITEMENT PAR CIPRALEX PENDANT LA GROSSESSE - EFFETS SUR LES NOUVEAU-NÉS

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

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

ALTÉRATION DE LA PERFORMANCE COGNITIVE ET MOTRICE

Lors d'une étude portant sur des volontaires sains, le citalopram (racémate) n'a pas altéré la fonction cognitive ni la performance psychomotrice. Cependant, les psychotropes peuvent altérer le jugement, la pensée ou les capacités motrices. Il faut donc déconseiller aux patients de conduire un véhicule ou de manier des machines dangereuses jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains de l'absence d'effets négatifs de Cipralex à cet égard.

Risque de fracture osseuse

Des études épidémiologiques mettent en lumière un risque accru de fracture osseuse après exposition à certains antidépresseurs, y compris les ISRS et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Ce risque est, semble-t-il, plus élevé en début de traitement, mais on a observé une hausse significative du risque à des stades plus avancés du traitement. On doit donc prendre en compte la possibilité d'une fracture pendant un traitement par Cipralex. Si le patient est âgé ou particulièrement vulnérable aux fractures osseuses, il faudra le mettre en garde contre les effets indésirables qui augmentent le risque de chute, tels que les

étourdissements et l'hypotension orthostatique, surtout au début du traitement, mais aussi peu après le retrait du médicament. Des données préliminaires tirées d'études d'observation révèlent un lien entre les ISRS/IRSN et la faible densité minérale osseuse chez les hommes et les femmes d'un certain âge. D'ici à la parution d'autres données, on ne saurait exclure la possibilité qu'un traitement au long cours par des ISRS/IRSN, y compris Cipralex, diminue la densité minérale osseuse, ce qui pourrait poser problème chez le patient atteint d'ostéoporose ou très vulnérable aux fractures osseuses.

Les PRÉCAUTIONS supplémentaires qui suivent sont énumérées par ordre alphabétique.

CARCINOGENÈSE ET MUTAGENÈSE

Données chez l'animal : voir Partie II, section TOXICOLOGIE.

CARDIOVASCULAIRE

TROUBLES CARDIAQUES

Ni Cipralex ni le citalopram (racémate) n'ont fait l'objet d'une évaluation systématique chez les patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de troubles cardiaques instables. Les patients souffrant de tels troubles étaient généralement exclus des études cliniques précédant la commercialisation. Comme les autres ISRS, y compris le citalopram (racémate), l'oxalate d'escitalopram entraîne une diminution statistiquement significative, mais sans importance clinique, de la fréquence cardiaque. Chez les patients de moins de 60 ans, la diminution moyenne sous l'effet de l'oxalate d'escitalopram était d'environ 2,3 battements par minute, alors que, chez les patients de 60 ans ou plus, la diminution moyenne était d'environ 0,6 battement par minute (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Paramètres cardiovasculaires**). Par conséquent, la prudence s'impose lorsque Cipralex est administré à des patients dont la fréquence cardiaque est déjà lente.

Allongement de l'intervalle QT

L'escitalopram a été associé à un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT (voir également Contre-Indications; Effets Indésirables, Effets indésirables observés après la commercialisation, Troubles cardiaques; et Interactions Médicamenteuses, Allongement de l'intervalle QT).

ENDOCRINIEN/MÉTABOLISME

PATIENTS DIABÉTIQUES

Ni Cipralex ni le citalopram (racémate) n'ont fait l'objet d'une évaluation systématique chez les diabétiques. Lors des études sur le citalopram (racémate), le diabète était un critère d'exclusion. De rares épisodes d'hypoglycémie ont été signalés chez des patients qui prenaient le citalopram (racémate). Le traitement par un ISRS chez un patient diabétique peut modifier le contrôle glycémique (hypoglycémie et hyperglycémie). Cipralex doit être administré avec prudence chez les patients diabétiques qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux.

HÉMATOLOGIQUE

SAIGNEMENTS ANORMAUX

Les ISRS et les IRSN, dont Cipralex, peuvent accroître le risque d'événement hémorragique en gênant l'agrégation plaquettaire. L'usage concomitant d'acide acétylsalicylique (AAS), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine et d'autres anticoagulants peut accentuer le risque. Des cas isolés et des études épidémiologiques (études cas-témoins et de cohorte) ont objectivé un lien entre l'utilisation de médicaments qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et la survenue d'hémorragies digestives. Divers événements hémorragiques, depuis les ecchymoses, hématomes, épistaxis et les pétéchies jusqu'aux hémorragies potentiellement mortelles, ont été associés au traitement par les ISRS et les IRSN.

On doit prévenir les patients du risque d'hémorragie associé à l'usage concomitant de Cipralex et d'AINS, d'AAS ou d'autres médicaments ayant des effets sur la coagulation (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). La prudence est conseillée chez les patients ayant des antécédents de troubles hémorragiques ou d'affections prédisposantes (p. ex., thrombocytopenie).

HÉPATIQUE/BILIAIRE/PANCRÉATIQUE

INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Chez les sujets d'une étude sur l'oxalate d'escitalopram qui souffraient d'insuffisance hépatique légère à modérée, comparativement à des sujets dont la fonction hépatique était normale, la demi-vie de l'escitalopram a été à peu près deux fois plus longue et l'exposition au produit a été augmentée d'environ les deux tiers. Par conséquent, en présence d'une insuffisance hépatique, on recommande d'utiliser Cipralex avec prudence et de réduire la dose (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). On ne dispose d'aucune donnée sur les paramètres pharmacocinétiques de l'escitalopram chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). On doit donc redoubler de prudence lorsqu'on utilise Cipralex en présence d'une insuffisance hépatique sévère.

NEUROLOGIQUE

CRISES CONVULSIVES

Cipralex n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique chez les patients souffrant d'un trouble convulsif, ces patients ayant été exclus des études cliniques. Lors des essais cliniques sur l'oxalate d'escitalopram, le traitement par l'escitalopram a été très rarement associé à des convulsions (2 patients sur 3981). À la lumière des données de post-commercialisation, Cipralex se compare aux autres antidépresseurs quant aux crises convulsives signalées. Comme les autres antidépresseurs, Cipralex doit être employé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de trouble convulsif. Il convient de mettre fin au traitement par Cipralex chez le patient qui commence à faire des crises convulsives ou chez le patient épileptique dont les crises se font plus fréquentes. On doit éviter de prescrire un ISRS en présence d'épilepsie instable et surveiller de près les patients dont l'épilepsie est bien maîtrisée.

SYNDROME SÉROTONINERGIQUE/ÉVÉNEMENTS ÉVOCATEURS D'UN SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES

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

OPHTALMOLOGIQUE

GLAUCOME À ANGLE FERMÉ

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

PSYCHIATRIQUE

SUICIDE / IDÉES SUICIDAIRES ET AGGRAVATION DE L'ÉTAT CLINIQUE

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

Par ailleurs, d'autres troubles mentaux traités par Cipralex peuvent être associés à un risque accru d'événements de nature suicidaire. En outre, ces états peuvent côtoyer le trouble dépressif

majeur. On devrait donc traiter ces troubles mentaux en prenant les précautions qui sont de rigueur lorsqu'on traite un trouble dépressif majeur.

Les patients qui ont des antécédents d'événements de nature suicidaire, tout comme ceux qui entretiennent des idées suicidaires assez tenaces avant le début du traitement, sont davantage vulnérables aux idées suicidaires et aux tentatives de suicide et devraient dès lors être surveillés de près pendant le traitement. On doit donc exercer une surveillance étroite pendant le traitement, en particulier chez les patients à risque élevé, surtout en début de traitement et après les ajustements posologiques.

On doit demander au patient (et à son aidant) de demeurer à l'affût d'une détérioration de l'état clinique, des comportements et des idées suicidaires ainsi que de tout changement de comportement inhabituel et de consulter un médecin immédiatement si des symptômes de cette nature se manifestent (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation**).

ACTIVATION D'ACCÈS MANIAQUES OU HYPOMANIAQUES

Lors d'études comparatives avec placebo sur Cipralex (oxalate d'escitalopram), on a signalé l'activation d'un accès maniaque ou hypomaniaque chez un des patients traités par l'oxalate d'escitalopram (n = 715), alors que cet effet n'a été signalé chez aucun des patients recevant un placebo (n = 592). L'activation d'accès maniaques ou hypomaniaques a aussi été rapportée chez un faible pourcentage de patients qui recevaient le citalopram (racémate) et d'autres antidépresseurs commercialisés. Comme c'est le cas pour d'autres antidépresseurs, l'utilisation de Cipralex commande la prudence chez les patients ayant des antécédents d'accès maniaques ou hypomaniaques.

Le trouble dépressif majeur peut être la première manifestation d'un trouble bipolaire. La prise d'antidépresseurs seuls peut augmenter le risque d'épisode maniaque chez les patients atteints du trouble bipolaire. Aussi doit-on, avant d'amorcer un traitement symptomatique de la dépression, évaluer le patient pour déterminer s'il pourrait souffrir d'un trouble bipolaire.

ÉLECTOCONVULSIVOTHÉRAPIE (ECT)

L'innocuité et l'efficacité de l'usage concomitant de Cipralex ou du citalopram (racémate) et de la sismothérapie n'ayant pas été évaluées, la prudence est de mise.

RÉNAL

HYPONATRÉMIE

Comme c'est le cas pour d'autres antidépresseurs, de rares cas d'hyponatrémie et de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) ont été signalés chez des patients qui prenaient l'escitalopram ou le citalopram (racémate). Dans la majorité des cas, cet effet indésirable a été signalé chez des patients âgés ou encore, chez certains patients prenant des diurétiques ou devenus hypovolémiques pour une autre raison. Les femmes âgées, en particulier, semblent constituer un groupe à risque. La prudence s'impose donc chez les patients vulnérables,

par exemple les personnes âgées, chez les patients atteints de cirrhose ou lors de l'emploi concomitant d'autres médicaments susceptibles de provoquer une hyponatrémie.

INSUFFISANCE RÉNALE

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de l'escitalopram chez les patients présentant une insuffisance rénale. À la lumière des données dont on dispose sur le citalopram (racémate), aucun ajustement posologique ne s'impose en présence d'une insuffisance rénale légère à modérée. Comme on ne dispose d'aucune donnée quant aux effets pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de l'escitalopram ou du citalopram (racémate) chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), CipraleX doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Fertilité, femmes enceintes et nouveau-nés :

Fertilité masculine : Des études chez l'animal montrent que certains ISRS peuvent modifier la qualité du sperme (voir **TOXICOLOGIE, Toxicité pour la reproduction**). Des études de cas chez l'humain ont révélé que l'effet de certains ISRS sur la qualité du sperme était réversible. À ce jour, aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez l'humain.

Femmes enceintes et nouveau-nés : CipraleX ne doit pas être employé pendant la grossesse, à moins que les bienfaits potentiels pour la patiente l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.

Complications d'une exposition aux ISRS vers la fin du troisième trimestre :

Si la mère continue de prendre CipraleX aux derniers stades de sa grossesse, en particulier pendant le troisième trimestre, on devra surveiller de près le nouveau-né. En effet, un syndrome de retrait peut survenir chez ce dernier si le traitement par CipraleX se poursuit en fin de grossesse, voire jusqu'à l'accouchement. Des cas rapportés dans le cadre du programme de pharmacovigilance indiquent que quelques nouveau-nés exposés à un ISRS comme CipraleX et d'autres antidépresseurs vers la fin du troisième trimestre ont eu des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, un soutien respiratoire et une alimentation par gavage. Ces complications peuvent survenir dès l'accouchement. Les cas cliniques signalés faisaient état des symptômes suivants : détresse respiratoire, cyanose, apnée, crises convulsives, instabilité de la température corporelle, difficulté à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperréflexie, tremblements, énervement, irritabilité, léthargie, pleurs constants, somnolence et difficulté à dormir. Ces symptômes pourraient être le fait d'un syndrome de retrait du médicament ou d'une activité sérotoninergique excessive. Dans la majorité des cas, ces complications apparaissent immédiatement après l'accouchement ou peu après (< 24 heures). Il importe de souligner que, dans certains cas, le tableau clinique est compatible avec un syndrome sérotoninergique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Syndrome sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques**). Lorsqu'il administre CipraleX à une patiente enceinte pendant le troisième trimestre, le médecin doit soupeser soigneusement les

risques éventuels en regard des bienfaits éventuels du traitement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Risque d'HTAPPN et exposition aux ISRS :

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

Femmes qui allaitent

On n'a pas étudié Cipralex chez la femme qui allaite, mais on sait que le citalopram (racémate) passe dans le lait humain et on s'attend donc à ce que l'escitalopram en fasse autant. Par conséquent, Cipralex ne doit pas être prescrit à des mères qui allaitent, à moins que les bienfaits potentiels pour la patiente l'emportent nettement sur les risques pour le nourrisson, auquel cas ce dernier devra être surveillé de près.

Pédiatrie (< 18 ans) :

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

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Environ 5 % des 715 patients traités par l'oxalate d'escitalopram lors des études cliniques sur le trouble dépressif avaient au moins 60 ans; les sujets âgés qui ont pris l'escitalopram lors de ces essais cliniques recevaient une dose variant entre 10 et 20 mg/jour. On n'a observé aucune différence significative globale entre les patients âgés et les patients plus jeunes quant à l'innocuité ou à l'efficacité de l'escitalopram, mais le nombre de patients âgés traités était insuffisant pour que l'on puisse bien apprécier les différences. La possibilité d'une sensibilité accrue aux effets de l'escitalopram ne peut pas être exclue chez un certain nombre de patients âgés. Lors d'une étude de pharmacocinétique, l'aire sous la courbe (ASC) et la demi-vie de l'escitalopram ont augmenté d'environ 50 % à l'état d'équilibre après administration de doses multiples chez des patients âgés, par comparaison à de jeunes patients. Ainsi, chez les sujets âgés, on doit opter pour une dose d'entretien et une dose maximale plus faibles (voir

PHARMACOCINÉTIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

EFFETS INDÉSIRABLES

APERÇU DES EFFETS INDÉSIRABLES DU MÉDICAMENT

Les données sur les effets indésirables de Cipralex (oxalate d'escitalopram) dans le traitement du trouble dépressif majeur (TDM) ont été recueillies chez 715 patients exposés à l'oxalate d'escitalopram et 592 patients exposés à un placebo lors d'études à double insu et comparatives avec placebo. Pendant les essais cliniques, tous les groupes de traitement étaient comparables quant au sexe, à l'âge et à la race. L'âge moyen des patients était de 41 ans (18 à 76 ans). De ces patients, environ 66 % étaient des femmes et 34 %, des hommes.

Les données sur les effets indésirables de Cipralex (oxalate d'escitalopram) dans le traitement de l'anxiété généralisée (AG) ont été recueillies chez 832 patients exposés à l'oxalate d'escitalopram et 566 patients exposés à un placebo dans le cadre d'essais à double insu et comparatifs avec placebo de 8 à 12 semaines. Ont également été inclus 187 patients exposés à l'escitalopram et 188 patients exposés au placebo lors de la phase à double insu de 24 à 76 semaines d'un essai à long terme comparatif avec placebo. Le profil démographique des sujets souffrant d'AG qui ont participé aux essais cliniques s'apparentait à celui des sujets des essais cliniques sur le TDM.

Les données sur les effets indésirables de Cipralex (oxalate d'escitalopram) dans le traitement du trouble obsessionnel-compulsif (TOC) ont été recueillies dans le cadre de deux études à double insu et comparatives avec placebo d'une durée pouvant atteindre 24 semaines. Lors de la première étude à double insu et comparative avec placebo, 227 patients ont reçu une dose fixe d'oxalate d'escitalopram et 114 patients ont reçu un placebo pendant 24 semaines et ont été évalués après 12 et 24 semaines. Lors de la seconde étude, 322 patients qui avaient d'abord répondu à un traitement ouvert par l'oxalate d'escitalopram de 16 semaines ont été randomisés de façon à recevoir, à double insu, un traitement par l'escitalopram (n = 164) ou un placebo (n = 158) pendant au plus 24 semaines. En tout, 391 patients ont été exposés à l'oxalate d'escitalopram et 272 patients ont été exposés à un placebo dans le cadre de ces deux études à long terme. Les patients atteints du TOC qui ont été admis à ces études étaient âgés en moyenne de 36 à 38 ans (18 à 67 ans). Dans l'une des études, les hommes et les femmes étaient représentés en proportions similaires alors que, dans l'autre étude, le pourcentage de femmes était légèrement plus élevé (57 % de femmes et 43 % d'hommes).

EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS LORS DES ESSAIS COMPARATIFS

Effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

Lors des études de phase III comparatives avec placebo de courte durée (8 semaines) menées chez des patients souffrant du TDM, l'incidence des abandons du traitement était de 17,3 % (124 sur 715) dans le groupe oxalate d'escitalopram, 15,7 % (64 sur 408) dans le groupe citalopram et 16,4 % dans le groupe placebo (97 sur 592). Les abandons motivés par un effet indésirable étaient plus fréquents dans les groupes recevant le traitement actif (5,9 % dans le groupe oxalate d'escitalopram vs 5,4 % dans le groupe citalopram) que dans le groupe placebo (2,2 %).

Les effets indésirables associés à l'arrêt du traitement par l'oxalate d'escitalopram chez 1 % ou plus des patients et dont l'incidence était au moins le double de celle du groupe placebo, étaient les suivants : nausées (1,5 % vs 0,2 %) et absence d'éjaculation (1,8 % vs 0,0 % chez les patients de sexe masculin).

Parmi les 832 patients souffrant d'AG qui ont reçu l'oxalate d'escitalopram à raison de 10-20 mg/jour lors d'essais comparatifs avec placebo, 7,8 % ont mis fin à leur traitement en raison d'un effet indésirable, par comparaison à 3,2 % des 566 patients recevant un placebo. Les effets indésirables associés à l'abandon du traitement chez au moins 1 % des patients traités par l'oxalate d'escitalopram et dont l'incidence était plus élevée que dans le groupe placebo étaient les suivants: étourdissements (1,2 % vs 0,2 %), fatigue (1,1 % vs 0,2 %) et nausées (1,8 % vs 0,2 %).

Pendant les 12 premières semaines de traitement de l'étude comparative avec placebo d'une durée de 24 semaines, des effets indésirables ont motivé l'abandon du traitement chez 9 % et 11 % des 227 patients atteints du TOC qui recevaient respectivement 10 mg/jour ou 20 mg/jour d'oxalate d'escitalopram et chez 5 % des 114 patients qui recevaient un placebo. Chez les patients sous oxalate d'escitalopram, tous les abandons pour cause d'effets indésirables ont été signalés au cours des 12 premières semaines. Chez les témoins sous placebo, 8 % d'abandons motivés par un effet indésirable sont survenus pendant cette même période de 24 semaines. Les effets indésirables qui ont été associés à l'abandon du traitement chez au moins 1 % des patients sous oxalate d'escitalopram, et pour lesquels le taux était plus élevé que celui du groupe placebo, étaient les suivants : nausées (1,8 % vs 0,0 %), insomnie (1,8 % vs 0,9 %) et dysfonction érectile (1,1 % vs 0,0 %).

Effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables survenus chez les patients recevant l'escitalopram pendant les études cliniques comparatives avec placebo de courte durée et dont l'incidence était d'au moins 10 % étaient les céphalées et les nausées. L'incidence des céphalées était plus élevée dans le groupe placebo, ce qui donne à penser qu'il s'agit d'un symptôme non spécifique lié au trouble sous-jacent ou au traitement. La prévalence ponctuelle des nausées a augmenté pendant la première semaine (comme on peut s'y attendre avec un ISRS), après quoi elle a diminué pour finalement s'approcher du taux observé dans le groupe placebo en fin d'étude.

EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très précises, les taux d'effets indésirables observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR

Le Tableau 1 précise l'incidence des effets indésirables qui sont survenus pendant le traitement chez 715 patients déprimés recevant l'oxalate d'escitalopram à des doses variant entre 10 et 20 mg/jour lors des études comparatives avec placebo dont la durée maximale était de 8 semaines. Les effets indésirables inclus sont ceux qui sont survenus chez au moins 1 % des patients traités par l'oxalate d'escitalopram et dont l'incidence était plus élevée chez les patients ayant reçu l'oxalate d'escitalopram que chez les patients ayant reçu un placebo. Les effets indésirables signalés ont été classés selon le dictionnaire MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), version 9.1.

TABLEAU 1		
INCIDENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES SURVENUS PENDANT LE TRAITEMENT*		
AU COURS DES ÉTUDES CLINIQUES COMPARATIVES AVEC PLACEBO		
SUR LE TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR		
Appareil ou système / Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Oxalate d'escitalopram (n = 715)	Placebo (n = 592)
Troubles cardiaques Palpitations	1,4	1,2
Troubles otiques et labyrinthiques Vertige	1,4	0,8
Troubles digestifs Nausées	15,2	8,1
Diarrhée	8,4	5,2
Sécheresse buccale	6,6	4,6
Constipation	3,5	1,2
Dyspepsie	3,1	2,9
Douleurs abdominales hautes	1,5	0,8
Gêne gastrique	1,1	0,3
Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration Fatigue	4,9	2,7
Pyrexie	1,1	0
Infections et infestations Nasopharyngite	4,6	3,4
Grippe (influenza)	4,3	4,1
Sinusite	2,1	1,9
Gastro-entérite	1,8	0,7
Herpes simplex	1,3	0,3

TABLEAU 1		
INCIDENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES SURVENUS PENDANT LE TRAITEMENT*		
AU COURS DES ÉTUDES CLINIQUES COMPARATIVES AVEC PLACEBO		
SUR LE TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR		
Appareil ou système / Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Oxalate d'escitalopram (n = 715)	Placebo (n = 592)
Investigations		
Gain pondéral	1,8	1,5
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	2,4	0,7
Augmentation de l'appétit	1,7	1,4
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
Arthralgies	1,4	0,5
Douleurs dans un membre	1,4	0,8
Système nerveux		
Étourdissements	6,3	3,6
Somnolence	4,1	1,2
Sédation	2,4	0,7
Migraines	1,5	1,5
Tremblements	1,5	0,7
Léthargie	1,0	0,2
Paresthésies	1,0	0,7
Céphalées associées à une sinusite	1,0	0,3
Troubles psychiatriques		
Insomnie	8,2	3,6
Anxiété	2,2	2,0
Diminution de la libido	2,1	0,3
Anorgasmie	1,8	0,2
Rêves inhabituels	1,3	0,8
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Douleurs pharyngo-laryngées	2,1	1,0
Bâillements	1,5	0,2
Troubles de la peau et des tissus sous- cutanés		
Hyperhidrose	3,4	1,4
Sueurs nocturnes	1,7	0,3
Éruption cutanée	1,0	0,8

TABLEAU 1		
INCIDENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES SURVENUS PENDANT LE TRAITEMENT*		
AU COURS DES ÉTUDES CLINIQUES COMPARATIVES AVEC PLACEBO		
SUR LE TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR		
Appareil ou système / Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Oxalate d'escitalopram (n = 715)	Placebo (n = 592)
Troubles vasculaires		
Bouffée vasomotrice ²	2,2	0,0
Bouffée vasomotrice ¹	1,0	0,7
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires		
Retard de l'éjaculation ²	3,6	0,0
Absence d'éjaculation ²	2,7	0,0
Dysfonction érectile ²	2,7	0,0
Trouble de l'éjaculation ²	1,3	0,0
*Les effets indésirables inclus sont ceux qui sont survenus chez au moins 1 % des sujets traités par l'escitalopram et dont l'incidence était plus élevée que celle du groupe placebo.		
¹ Dénominateur utilisé : femmes seulement (n = 490 pour l'escitalopram; n = 404 pour le placebo).		
² Dénominateur utilisé : hommes seulement (n = 225 pour l'escitalopram; n = 188 pour le placebo).		

Les effets indésirables suivants étaient plus fréquents dans le groupe placebo que dans le groupe oxalate d'escitalopram : vomissements, douleurs abdominales, flatulence, infections des voies respiratoires supérieures, bronchite, dorsalgies, cervicalgies, céphalées.

Les effets indésirables associés à l'oxalate d'escitalopram sont habituellement bénins et transitoires. Leur fréquence atteint un maximum pendant la première et/ou la deuxième semaine de traitement, après quoi ils deviennent généralement moins intenses et moins fréquents avec la poursuite du traitement. La plupart du temps, ils ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables signalés le plus souvent chez des patients sous escitalopram lors d'un essai clinique sur le trouble dépressif majeur dans lequel on comparait des doses fixes d'escitalopram (10 mg/jour et 20 mg/jour) avec un placebo sont présentés dans le Tableau 2.

TABLEAU 2			
INCIDENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES COURANTS¹			
CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DU TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR, ÉTUDE MD-01			
Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable		
	Placebo (n = 122)	Oxalate d'escitalopram 10 mg/jour (n = 119)	Oxalate d'escitalopram 20 mg/jour (n = 125)
Diarrhée	7,4	10,1	14,4
Nausées	6,6	22,7	13,6
Insomnie	1,6	10,9	11,2
Sécheresse buccale	7,4	10,9	9,6
Étourdissements	3,3	10,1	9,6
Absence d'éjaculation	0,0	0,0	7,3
Nasopharyngite	1,6	5,0	7,2
Constipation	1,6	2,5	5,6
Dyspepsie	1,6	5,9	4,0
Douleurs pharyngo- laryngées	0,0	5,9	1,6

¹ Effets indésirables dont l'incidence était d'au moins 5 % dans l'un ou l'autre groupe oxalate d'escitalopram (10 mg/jour ou 20 mg/jour) et dont l'incidence était plus élevée que dans le groupe placebo.

Dysfonctions sexuelles chez les hommes et les femmes recevant un ISRS

Bien que les dysfonctions sexuelles soient souvent inhérentes à la dépression et à d'autres troubles psychiatriques, de plus en plus de données indiquent que le traitement par un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) pourrait entraîner des effets indésirables d'ordre sexuel. La question est toutefois difficile à étudier parce que les patients ne rapportent pas spontanément les symptômes de cette nature; on croit donc que les dysfonctions sexuelles associées aux ISRS sont sous-estimées.

Le Tableau 3 montre l'incidence des dysfonctions sexuelles qui ont été signalées chez des patients souffrant d'un trouble dépressif majeur lors des études comparatives avec placebo de courte durée.

TABLEAU 3		
INCIDENCE DES DYSFONCTIONS SEXUELLES LORS DES ÉTUDES CLINIQUES COMPARATIVES AVEC PLACEBO SUR LE TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR		
Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Oxalate d'escitalopram (n = 715)	Placebo (n = 592)
Diminution de la libido	2,1	0,3
Anorgasmie	1,8	0,2
<u>Chez les hommes seulement :</u>		
Retard de l'éjaculation	3,6	0,0
Absence d'éjaculation	2,7	0,0
Dysfonction érectile	2,7	0,0
Trouble de l'éjaculation	1,3	0,0

ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE

Le Tableau 4 précise l'incidence des effets indésirables qui sont survenus pendant le traitement chez 832 patients qui recevaient l'oxalate d'escitalopram lors d'études comparatives avec placebo d'une durée de 8 à 12 semaines. Les effets indésirables inclus sont ceux qui sont survenus chez au moins 1 % des patients traités par l'oxalate d'escitalopram et dont l'incidence était plus élevée chez les patients ayant reçu l'oxalate d'escitalopram que chez les patients ayant reçu un placebo. Les effets indésirables signalés ont été classés selon le dictionnaire MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), version 9.1.

Les effets indésirables qui sont survenus le plus souvent chez les patients traités par l'oxalate d'escitalopram dans le cadre d'essais comparatifs avec placebo à court terme et dont l'incidence était supérieure ou égale à 10 % étaient les suivants : nausées, céphalées et insomnie.

TABLEAU 4		
INCIDENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES SURVENUS PENDANT LE TRAITEMENT* AU COURS DES ÉTUDES CLINIQUES COMPARATIVES AVEC PLACEBO SUR L'ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE (8 À 12 SEMAINES)		
Appareil ou système / Effets indésirables	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Oxalate d'escitalopram (n = 832)	Placebo (n = 566)
Troubles cardiaques		
Palpitations	1,3	0,4
Tachycardie	1,3	0,7
Troubles otiques et labyrinthiques		
Acouphènes	1,1	0,7
Vertige	1,0	0,2
Troubles digestifs		
Nausées	19,4	9,0
Diarrhée	9,6	5,8
Sécheresse buccale	7,3	4,6
Constipation	3,7	3,5
Vomissements	2,8	1,4
Douleurs abdominales hautes	2,2	1,2
Flatulence	1,6	0,9
Odontalgies	1,3	0,0
Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration		
Fatigue	9,9	2,7
Irritabilité	1,9	0,9
Frissons	1,2	0,0
Infections et infestations		
Nasopharyngite	5,3	5,0
Sinusite	1,8	1,8
Gastro-entérite	1,3	1,2
Investigations		
Gain pondéral	1,1	0,9
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	2,5	0,7
Anorexie	1,2	0,2
Augmentation de l'appétit	1,0	0,9

TABLEAU 4		
INCIDENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES SURVENUS PENDANT LE TRAITEMENT* AU COURS DES ÉTUDES CLINIQUES COMPARATIVES AVEC PLACEBO SUR L'ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE (8 À 12 SEMAINES)		
Appareil ou système / Effets indésirables	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Oxalate d'escitalopram (n = 832)	Placebo (n = 566)
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
Dorsalgies	3,0	2,5
Myalgies	1,9	0,7
Douleurs dans un membre	1,3	0,7
Cervicalgies	1,2	0,9
Douleurs à l'épaule	1,0	0,7
Troubles du système nerveux		
Céphalées	23,7	18,6
Étourdissements	7,9	5,6
Somnolence	7,6	5,5
Paresthésies	2,2	1,1
Sédation	2,2	0,2
Léthargie	1,6	0,4
Troubles psychiatriques		
Insomnie	10,1	3,7
Diminution de la libido	3,6	2,1
Anorgasmie	2,8	0,4
Rêves inhabituels	1,8	0,9
Perte de la libido	1,6	0,0
Orgasme inhabituel	1,6	0,0
Cauchemar	1,3	0,7
Instabilité psychomotrice	1,3	0,0
Dépression	1,2	1,2
Trouble du sommeil	1,0	0,5
Troubles rénaux et urinaires		
Pollakiurie	1,2	0,4
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires		
Retard de l'éjaculation ¹	5,6	0,8
Dysfonction érectile ¹	1,9	0,4
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Bâillements	2,3	0,4

TABLEAU 4		
INCIDENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES SURVENUS PENDANT LE TRAITEMENT* AU COURS DES ÉTUDES CLINIQUES COMPARATIVES AVEC PLACEBO SUR L'ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE (8 À 12 SEMAINES)		
Appareil ou système / Effets indésirables	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Oxalate d'escitalopram (n = 832)	Placebo (n = 566)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Hyperhidrose	4,7	1,2
Sueurs nocturnes	1,1	0,2
Prurit	1,0	0,9
*Les effets indésirables inclus sont ceux qui sont survenus chez au moins 1 % des sujets traités par l'oxalate d'escitalopram et dont l'incidence était plus élevée que celle du groupe placebo. ¹ Dénominateur utilisé : hommes seulement (n = 324 pour l'oxalate d'escitalopram; n = 241 pour le placebo).		

Les effets indésirables suivants étaient plus fréquents dans le groupe placebo que dans le groupe oxalate d'escitalopram : dyspepsie, douleurs abdominales, infection des voies respiratoires supérieures, grippe (influenza), anxiété, dysménorrhée, douleurs pharyngo-laryngées, congestion des sinus.

En général, le profil d'innocuité était semblable dans les études comparatives avec placebo à long terme (24 à 76 semaines) et à court terme (8 à 12 semaines).

Les effets indésirables signalés le plus souvent chez les patients sous escitalopram lors d'un essai clinique sur l'anxiété généralisée dans lequel on comparait 10 mg/jour ou 20 mg/jour d'oxalate d'escitalopram avec un placebo sont présentés dans le Tableau 5.

TABLEAU 5			
INCIDENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES COURANTS¹			
CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE, ÉTUDE 99815			
Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable		
	Placebo (n = 139)	Oxalate d'escitalopram 10 mg/jour (n = 136)	Oxalate d'escitalopram 20 mg/jour (n = 133)
Nausées	12,9	22,1	23,3
Fatigue	4,3	11,0	17,3
Étourdissements	5,8	13,2	13,5
Diarrhée	4,3	11,8	10,5
Insomnie	2,9	12,5	10,5
Hyperhidrose	2,9	9,6	9,0
Retard de l'éjaculation	0,0	6,7	7,3
Sécheresse buccale	2,2	6,6	6,8
Somnolence	2,9	3,7	6,8
Bâillements	0,0	0,7	5,3

¹ Effets indésirables dont l'incidence était d'au moins 5 % dans l'un ou l'autre groupe oxalate d'escitalopram (10 mg/jour ou 20 mg/jour) et dont l'incidence était plus élevée que dans le groupe placebo.

TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF

Le Tableau 6 montre l'incidence des effets indésirables qui sont survenus pendant le traitement chez 227 patients ayant reçu l'oxalate d'escitalopram pendant les 12 premières semaines d'une étude comparative avec placebo de 24 semaines. Sont inclus les effets indésirables qui sont survenus chez au moins 1 % des patients traités par l'oxalate d'escitalopram et dont l'incidence était plus élevée que chez les patients ayant reçu un placebo. Les effets indésirables signalés ont été classés selon le dictionnaire MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), version 9.1.

Les effets indésirables qui sont survenus le plus souvent chez les patients traités par l'oxalate d'escitalopram dans le cadre d'essais comparatifs avec placebo à court terme et dont l'incidence était supérieure ou égale à 10 % étaient les suivants : céphalées, nausées et fatigue.

TABLEAU 6 INCIDENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES SURVENUS PENDANT LE TRAITEMENT* AU COURS D'UNE ÉTUDE CLINIQUE COMPARATIVE AVEC PLACEBO SUR LE TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF (12 PREMIÈRES SEMAINES D'UNE ÉTUDE DE 24 SEMAINES)		
Appareil ou système / Effets indésirables	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Oxalate d'escitalopram (n = 227)	Placebo (n = 114)
Trouble oculaire Perturbation de la vision	1,3	0,0
Troubles digestifs Nausées Diarrhée Sécheresse buccale Constipation Vomissements	23,3 6,6 6,2 2,6 2,6	12,3 4,4 4,4 2,6 0,9
Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration Fatigue Asthénie	14,1 1,3	5,3 0,9
Infections et infestations Nasopharyngite Sinusite Rhinite	6,6 2,2 1,3	3,5 0,9 0,0
Investigations Gain pondéral	1,3	0,0
Troubles du métabolisme et de la nutrition Diminution de l'appétit	2,2	0,9
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs Cervicalgies Dorsalgies	1,8 1,3	1,8 0,9
Système nerveux Céphalées Étourdissements Somnolence Tremblements Migraines	19,4 7,9 8,4 3,5 1,3	16,7 5,3 5,3 1,8 0,0

TABLEAU 6 INCIDENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES SURVENUS PENDANT LE TRAITEMENT* AU COURS D'UNE ÉTUDE CLINIQUE COMPARATIVE AVEC PLACEBO SUR LE TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF (12 PREMIÈRES SEMAINES D'UNE ÉTUDE DE 24 SEMAINES)		
Appareil ou système / Effets indésirables	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Oxalate d'escitalopram (n = 227)	Placebo (n = 114)
Troubles psychiatriques		
Diminution de la libido	4,8	0,9
Instabilité psychomotrice	2,2	0,9
Trouble du sommeil	1,8	0,9
Rêves inhabituels	1,3	0,0
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires		
Retard de l'éjaculation ²	7,6	0,0
Ménorragie ¹	1,5	0,0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Bâillements	1,8	0,0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Hyperhidrose	5,7	1,8
Troubles vasculaires		
Bouffée vasomotrice ¹	1,5	0,0
*Les effets indésirables inclus sont ceux qui sont survenus chez au moins 1 % des sujets traités par l'oxalate d'escitalopram et dont l'incidence était plus élevée que celle du groupe placebo. ¹ Dénominateur utilisé : femmes seulement (n = 135 pour l'oxalate d'escitalopram; n = 63 pour le placebo). ² Dénominateur utilisé : hommes seulement (n = 92 pour l'oxalate d'escitalopram; n = 51 pour le placebo).		

Les effets indésirables suivants étaient plus fréquents dans le groupe placebo que dans le groupe oxalate d'escitalopram : douleurs abdominales hautes, irritabilité, grippe (influenza), anorexie, augmentation de l'appétit, insomnie, anxiété, dysfonction érectile.

En général, le profil d'innocuité observé au terme des 24 semaines de l'étude comparative avec placebo était semblable au profil observé au terme des 12 premières semaines de cette même étude.

Dans les deux phases de l'étude à long terme, lors de laquelle les patients étaient randomisés de façon à recevoir à double insu, pendant 24 semaines, un traitement par l'oxalate d'escitalopram ou un placebo, après avoir répondu à un traitement par l'oxalate d'escitalopram administré en mode ouvert pendant 16 semaines, le profil d'innocuité de l'oxalate d'escitalopram était comparable au profil d'innocuité observé dans l'étude avec placebo susmentionnée. Les effets indésirables qui ont été signalés par au moins 2 % des patients après la période ouverte et durant les 2 premières semaines suivant la randomisation étaient les suivants : étourdissements (15,8 % pour le placebo vs 0,6 % pour l'oxalate d'escitalopram); nausées (5,7 % pour le placebo vs 0,6 % pour l'oxalate d'escitalopram); céphalées (4,4 % pour le placebo vs 1,8 % pour l'oxalate d'escitalopram); et insomnie (3,2 % pour le placebo vs 0,6 % pour l'oxalate d'escitalopram).

Les effets indésirables les plus fréquents durant le traitement par l'oxalate d'escitalopram à 10 mg/jour et à 20 mg/jour dans le cadre de cet essai clinique sont présentés dans le Tableau 7.

TABLEAU 7			
INCIDENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES COURANTS¹			
CHEZ LES PATIENS ATTEINTS DU TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF			
(12 PREMIÈRES SEMAINES D'UN ESSAI DE 24 SEMAINES, ÉTUDE 10205)			
Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable		
	Placebo (n = 114)	Oxalate d'escitalopram 10 mg/jour (n = 113)	Oxalate d'escitalopram 20 mg/jour (n = 114)
Nausées	12,3	19,5	27,2
Fatigue	5,3	11,5	16,7
Somnolence	5,3	6,2	10,5
Retard de l'éjaculation	0,0	4,5	10,4
Diarrhée	4,4	4,4	7,0
Étourdissements	5,3	8,8	7,0
Nasopharyngite	3,5	7,1	6,1
Baisse de la libido	0,9	2,7	7,0
Sécheresse buccale	3,5	4,4	5,3
Hyperhidrose	1,8	6,2	5,3

¹ Effets indésirables dont l'incidence était d'au moins 5 % dans l'un ou l'autre groupe oxalate d'escitalopram (10 mg/jour ou 20 mg/jour) et dont l'incidence était plus élevée que dans le groupe placebo.

En général, le profil des effets indésirables qui sont survenus chez les patients ayant reçu l'oxalate d'escitalopram pendant les 24 semaines de l'étude était semblable au profil observé pendant les 12 premières semaines de cette même étude.

Fluctuations pondérales

On n'a pas observé de différences quant aux fluctuations cliniquement importantes du poids corporel entre les patients ayant reçu l'oxalate d'escitalopram et les patients ayant reçu un placebo lors des études comparatives à court terme. Lors d'une étude clinique randomisée de 24 semaines menée chez des patients souffrant d'anxiété sociale, un gain pondéral de 7 % ou plus a été enregistré chez 8,0 % des patients ayant reçu l'oxalate d'escitalopram et 3,2 % des patients ayant reçu un placebo.

Paramètres cardiovasculaires

On a comparé les groupes oxalate d'escitalopram et placebo chez les patients souffrant de TDM et d'AG quant à la variation moyenne des signes vitaux (pouls, tension artérielle systolique et tension artérielle diastolique) par rapport aux valeurs de départ et au pourcentage de patients répondant aux critères d'une variation de ces paramètres qui pourrait être cliniquement significative par rapport aux valeurs de départ. Les analyses n'ont révélé aucune variation cliniquement importante de la tension artérielle sous l'effet du traitement par l'oxalate d'escitalopram. Comme les autres ISRS, dont le citalopram (racémate), l'oxalate d'escitalopram entraîne une diminution statistiquement significative, mais cliniquement non significative de la fréquence cardiaque. Chez les patients souffrant du TDM de moins de 60 ans, la diminution moyenne sous l'effet de l'oxalate d'escitalopram était d'environ 2,3 battements par minute, alors que, chez les patients de 60 ans ou plus, la diminution moyenne était d'environ 0,6 battement par minute.

EFFETS INDÉSIRABLES IMPUTABLES À L'ARRÊT DU TRAITEMENT (OU À UNE DIMINUTION DE LA DOSE)

Des effets indésirables ont été signalés à l'arrêt du traitement par les ISRS comme Cipralex (surtout après un arrêt brusque), notamment (liste non exhaustive) : étourdissements, rêves inhabituels, troubles sensoriels (entre autres, paresthésies et sensation de chocs électriques), agitation, anxiété, indifférence émotionnelle, difficulté de concentration, céphalées, migraines, tremblements, nausées, vomissements, sudation ou tout autre symptôme qui pourrait être cliniquement important (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Il est recommandé d'être à l'affût de ces symptômes ou de tout autre symptôme. Dans la mesure du possible, on doit réduire la dose graduellement sur une période de plusieurs semaines plutôt que d'arrêter le traitement brusquement. Si le patient manifeste des symptômes qu'il juge intolérables après une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement, l'ajustement posologique doit tenir compte de sa réponse clinique. En général, ces effets indésirables disparaissent d'eux-mêmes. Des symptômes associés à l'abandon du traitement ont également été signalés avec d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

EFFETS INDÉSIRABLES PENDANT UN TRAITEMENT D'UNE DURÉE ALLANT JUSQU'À 44 SEMAINES

Les effets indésirables signalés pendant le traitement par l'oxalate d'escitalopram dans le cadre d'une étude à plus long terme chez des patients souffrant du trouble dépressif majeur (TDM) – plus précisément une étude d'observation sur la rechute comparative avec placebo d'une durée de 36 semaines chez des patients qui avaient répondu à un traitement préalable à court terme de 8 semaines – était semblable aux effets indésirables observés dans les études à court terme.

EFFETS INDÉSIRABLES DU MÉDICAMENT OBSERVÉS MOINS SOUVENT AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES

Les chercheurs cliniciens ont consigné les effets indésirables associés à l'exposition à l'escitalopram en se servant de la terminologie de leur choix. Il n'est donc pas possible d'estimer avec précision la proportion de patients ayant eu des effets indésirables sans d'abord regrouper les effets indésirables de nature semblable dans un nombre moindre de catégories standard. Les effets indésirables signalés ont été classés selon le dictionnaire MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), version 9.1.

Les effets indésirables énumérés ci-après sont tous les effets indésirables survenus pendant le traitement qui ont été signalés dans le cadre du programme de développement clinique de l'oxalate d'escitalopram sur le traitement de la dépression (n = 896), qui comportait un essai clinique à long terme; sur le traitement de l'AG, qui comportait des essais à court terme (8 à 12 semaines) (n = 832) et un essai à long terme (24 à 76 semaines) (n = 187); ainsi que sur le traitement du TOC, qui comportait un essai à long terme (24 semaines; évaluations après 12 et 24 semaines) (n = 227). Sont exclus de cette liste tous les effets indésirables déjà énumérés dans les Tableaux 1 (TDM), 4 (AG) ou 6 (TOC pendant les 12 premières semaines d'un essai de 24 semaines).

Il importe de souligner que, même si les effets indésirables signalés sont survenus pendant le traitement par l'oxalate d'escitalopram, celui-ci n'est pas nécessairement en cause. Les effets indésirables sont classés par système ou appareil et sont énumérés selon les critères suivants : *fréquents* : effets indésirables qui sont survenus à une ou à plusieurs reprises chez au moins 1 patient sur 100; *non fréquents* : effets indésirables qui sont survenus chez moins de 1 patient sur 100, mais chez au moins 1 patient sur 1000; *rare* : effets indésirables qui sont survenus chez moins de 1 patient sur 1000, mais chez au moins 1 patient sur 10 000.

Troubles sanguins et lymphatiques

Non fréquents : anémie, adénopathie. *Rare* : adénite.

Troubles cardiaques

Rares : fibrillation auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, bradycardie, extrasystoles, myocardite, rythme nodal, bradycardie sinusale.

Troubles congénitaux, héréditaires et génétiques

Rares : nævus épidermique, maladie de Gilbert.

Troubles otiques et labyrinthiques

Non fréquents : trouble de l'oreille, otalgies, acouphènes. *Rares* : bouchon de cérumen, surdité, maladie de Ménière, mal des transports, perforation de la membrane du tympan.

Troubles endocriniens

Rares : goitre, hyperthyroïdie, thyroïdite.

Troubles oculaires

Non fréquents : trouble de l'accommodation, blépharospasme, conjonctivite, sécheresse oculaire, douleurs oculaires, prurit oculaire, mydriase, photopsie, vision trouble. *Rares* : asthénopie, chromatopsie, hémorragie oculaire, irritation oculaire, œdème oculaire, œdème palpébral, iritis, kératocône, myopie, cécité nocturne, décollement de la rétine, scotome, décollement du vitré.

Troubles digestifs

Non fréquents : gêne abdominale, distension abdominale, maladie de Crohn, dysphagie, entérite, gêne épigastrique, intoxication alimentaire, défécations fréquentes, douleurs gastro-intestinales, reflux gastro-œsophagien, gastrite, hémorroïdes, sécheresse labiale, rectorragie. *Rares* : fissure anale, colite ulcéreuse, polype colique, éructation, douleurs gingivales, hématomèse, hématochézie, iléite, douleurs buccales, prurit anal, gastrite par reflux, stomatite, hyperkératose linguale, trouble glossique, trouble dentaire, érosion dentaire.

Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration

Non fréquents : gêne thoracique, douleurs thoraciques, sensation inhabituelle, énervement, syndrome pseudo-grippal, malaise, œdème, œdème périphérique, douleurs, soupirs, indolence, soif. *Rares* : satiété précoce, œdème facial, sensation de chaleur, faim, enflure locale, diminution de l'indice fonctionnel, impression de sentir la circulation sanguine.

Troubles du système immunitaire

Non fréquents : réaction anaphylactique, allergie à la poussière de maison, hypersensibilité, allergie saisonnière. *Rare* : œdème allergique.

Infections et infestations

Non fréquents : sinusite aiguë, bronchite aiguë, cystite, infection de l'oreille, infection oculaire, folliculite, mycose, infection gastro-intestinale, laryngite, infection pulmonaire, infection pelvienne (sexospécifique [ss]), otite moyenne, pharyngite, pharyngite streptococcique, pneumonie, infection des voies respiratoires, infection cutanée, abcès dentaire, amygdalite, infection dentaire, infection urinaire, candidose vaginale (ss), infection virale, infection virale des voies respiratoires supérieures, mycose vulvovaginale (ss). *Rares* : appendicite, bronchite virale, anthrax, cellulite, carie dentaire, érysipèle, furoncle, infection génito-urinaire à Chlamydia, infection gingivale, impétigo, infection parasitaire, mastite, onychomycose, otite externe, abcès péri-amygdalien, pyélonéphrite aiguë, éruption pustuleuse, salmonellose, infection

staphylococcique, infection streptococcique, trachéite, infection vaginale, varicelle, infection d'une plaie.

Traumatismes, intoxications et complications opératoires

Non fréquents : morsure d'animal, fracture de la cheville, morsure d'arthropode, contusion, excoriation, chute, traumatisme, surdosage intentionnel, luxation articulaire, traumatisme articulaire, entorse, traumatisme d'un membre, traumatisme buccal, douleurs périopératoires, accident de la route, lacération cutanée, érythème solaire, brûlure thermique. *Rares* : piqûre d'arthropode, traumatisme dorsal, commotion, choc électrique, traumatisme oculaire, fracture du massif facial, fracture du pied, traumatisme ligamentaire, déchirure musculaire, traumatisme cervical, douleurs post-traumatiques, fracture du radius, fracture d'une côte, blessure sportive, traumatisme dentaire, fracture du cubitus, coup de fouet cervical antéro-postérieur.

Investigations

Non fréquents : élévation de la glycémie, élévation de la tension artérielle, élévation de la température corporelle, augmentation de la fréquence cardiaque, perte pondérale. *Rares* : arthroscopie, élévation de la bilirubinémie, élévation du cholestérol sanguin, élévation de l'uricémie, hématurie, raccourcissement de l'intervalle PR à l'électrocardiographie, diminution du taux d'hémoglobine, élévation des taux d'enzymes hépatiques, résultat positif au test de grossesse (ss).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Non fréquent : envies alimentaires. *Rares* : déshydratation, goutte, hypercholestérolémie, hypermagnésémie, hyperphagie, hyponatrémie, tétanie latente.

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

Non fréquents : arthrite, raideur articulaire, contracture, spasmes musculaires, crispation musculaire, contraction musculaire, myasthénie, douleurs thoraciques musculosquelettiques, gêne musculosquelettique, raideur musculosquelettique, arthrose, douleurs à la mâchoire. *Rares* : douleur de la paroi thoracique, costochondrite, exostose, fibromyalgie, déformation des doigts, ganglion, saillie d'un disque intervertébral, douleur musculosquelettique, fasciite plantaire, polyarthrite rhumatoïde, sacro-iliite, sensation de lourdeur, trouble tendineux.

Néoplasies bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)

Non fréquent : néoplasie mammaire. *Rares* : néoplasie mammaire bénigne, lipome, hyperplasie médullaire, papillome cutané, léiomyome utérin (ss).

Système nerveux

Non fréquents : amnésie, trouble de l'équilibre, sensation de brûlure, syndrome du canal carpien, anomalie de la coordination, étourdissements posturaux, trouble de l'attention, dysgueusie, hyperréflexie, hypersomnie, hypertonie, hypoesthésie, trouble de la mémoire, contractions musculaires involontaires, syndrome des jambes sans repos, sciatique, syncope, perturbation du goût, céphalée de tension. *Rares* : dysesthésie, dysphasie, parésie faciale, spasme facial, malaise à la tête, hypoguesie, myoclonies, paralysie, hyperactivité psychomotrice, trouble sensoriel, parler durant le sommeil, syncope vasovagale.

Grossesse, puerpéralité et affections périnatales

Non fréquent : grossesse (ss).

Troubles psychiatriques

Non fréquents : agitation, apathie, bruxisme, état confusionnel, pleurs, dépersonnalisation, humeur déprimée, déréalisation, désorientation, réveil au petit matin, trouble émotionnel, hallucination auditive, insomnie initiale, augmentation de la libido, manie, trouble mental, insomnie dormitionnelle, sautes d'humeur, nervosité, trouble obsessionnel-compulsif, attaque de panique, idées suicidaires, tentative de suicide, tension, pensées inhabituelles. *Rares* : agressivité, détresse émotionnelle, euphorie, affect émoussé, anxiété généralisée, hallucination, hypomanie, indifférence, dépression majeure, paranoïa, ralentissement psychomoteur, tic.

Troubles rénaux et urinaires

Non fréquents : dysurie, hématurie, urgence mictionnelle, retard à la miction. *Rares* : dilatation vésicale, gêne vésicale, chromaturie, nycturie, néphralgie, incontinence urinaire.

Troubles de la reproduction et troubles mammaires

Non fréquents : aménorrhée (ss), épидидymite (ss), trouble menstruel (ss), menstruations irrégulières (ss), métrorragie (ss), orchite non infectieuse (ss), érection douloureuse (ss), douleurs pelviennes, syndrome prémenstruel (ss), hémorragie postménopausique (ss), dysfonction sexuelle, douleurs testiculaires (ss). *Rares* : écoulement mammaire, douleurs mammaires, sensibilité mammaire, douleurs génitales, symptômes ménopausiques (ss), spasme utérin (ss), écoulement vaginal (ss), hémorragie vaginale (ss).

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Non fréquents : asthme, toux, dyspnée, épistaxis, congestion nasale, sécrétions postnasales, rhinite allergique, rhinorrhée, irritation de la gorge, respiration sifflante. *Rares* : sinusite allergique, suffocation, dysphonie, polypes nasaux, rhinite apériodique, sensation de constriction du pharynx, trouble trachéal.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Non fréquents : acné, alopecie, dermatite allergique, dermatite de contact, peau sèche, eczéma, tendance accrue aux ecchymoses, éruption cutanée, urticaire. *Rares* : sueurs froides, kyste dermique, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite atopique, dermatite de la main, ongle incarné, réaction de photosensibilité, éruption maculopapuleuse, irritation cutanée, nodule cutané, odeur de la peau inhabituelle, peau chaude.

Circonstances sociales

Non fréquent : abus de drogues. *Rares* : stress familial, stress au travail.

Interventions chirurgicales et médicales

Non fréquent : extraction dentaire. *Rares* : ablation de polypes du côlon, intervention sur les gencives, excision de tissu cicatriciel.

Troubles vasculaires

Non fréquents : bouffées vasomotrices, hématome, hypertension, hypotension, hypotension orthostatique, refroidissement périphérique, varices. *Rares* : collapsus circulatoire, pâleur, trouble veineux.

ÉTUDE À LONG TERME (ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE)

En général, le profil d'innocuité était similaire dans l'étude comparative avec placebo à long terme (24 à 76 semaines). Les manifestations suivantes (un ou deux cas), qui ne sont pas énumérées dans les Tableaux 4 et 5 ni rapportées dans les essais à court terme susmentionnés, ont été signalées : anévrisme, artériosclérose, éruption bulleuse, hypercholestérolémie, hypocalcémie, hypokaliémie, dislocation articulaire, migraines, déviation de la cloison nasale, psoriasis, scoliose, torticolis.

ÉTUDE COMPARATIVE AVEC PLACEBO À LONG TERME CHEZ LES RÉPONDEURS À L'ESCITALOPRAM (TOC)

En général, le profil d'innocuité s'est révélé similaire dans la phase comparative avec placebo à long terme (24 semaines) de l'essai lors duquel les patients qui avaient d'abord répondu à 16 semaines de traitement par l'oxalate d'escitalopram ont été randomisés de façon à recevoir un traitement par l'oxalate d'escitalopram ou un placebo pendant une période pouvant atteindre 24 semaines. Les effets indésirables suivants (isolés ou répétés), dont il n'est fait mention nulle part ailleurs, ont été signalés : douleurs abdominales basses, amygdalite aiguë, baisse de la tension artérielle, chirurgie dentaire, symptômes dépressifs, dysarthrie, dyspareunie, épicondylite, douleurs faciales, hématochézie, orgelet, défécations non fréquentes, lacération, hyperlacrymation, intervention à un membre, pensées négatives, névralgie, douleurs d'origine inflammatoire, abcès sous-cutané, lésion tendineuse, extraction des dents de sagesse.

EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS APRÈS LA COMMERCIALISATION

On estime que, en 9,5 années de pharmacovigilance, plus de 265 millions de patients ont été traités par l'escitalopram, ce qui correspond à plus de 66 millions d'années-patients de traitement.

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

Tableau 8 : Effets indésirables déclarés spontanément	
Appareil ou système	Effet indésirable
Troubles sanguins et lymphatiques	Leucocytose, leucopénie, thrombocytopénie
Troubles cardiaques	Arrêt cardiaque, allongement de l'intervalle QT sur l'ECG, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, arythmie ventriculaire, torsades de pointes, tachycardie ventriculaire
Troubles endocriniens	Élévation du taux d'alanine aminotransférase, élévation du taux d'aspartate aminotransférase, hyperprolactinémie, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)
Troubles oculaires	Amblyopie, diplopie, perturbation de la vision
Troubles digestifs	Hémorragie digestive, gingivorragie, pancréatite
Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration	Mort (sans autre précision [SAP]), sensation inhabituelle, démarche anormale, irritabilité, pyrexie
Troubles hépatobiliaires	Hépatite
Investigations	Élévation du taux de phosphatases alcalines, augmentation des concentrations de médicament, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiographie, augmentation de l'INR, anomalies des résultats de l'exploration fonctionnelle du foie, variation des taux de neurotransmetteurs, baisse du nombre de plaquettes
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rétention liquidienne, hypoglycémie
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	Crampes musculaires, rhabdomyolyse, trismus

Troubles du système nerveux	Akathisie, accident vasculaire cérébral, convulsions cloniques, coma, dysarthrie, dyskinésie, dysphasie, trouble extrapyramidal, paralysie faciale, crise tonico-clonique généralisée, perte de conscience, syndrome malin des neuroleptiques, trouble moteur, petit mal, syndrome sérotoninergique, trouble de la parole, dyskinésies tardives, syncope vasovagale
Troubles psychiatriques	Delirium, hallucinations visuelles, réaction de panique, instabilité psychomotrice, agitation, comportement suicidaire
Troubles rénaux et urinaires	Insuffisance rénale aiguë, rétention urinaire
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires	Galactorrhée, ménométrorragie, priapisme
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Hyperventilation, embolie pulmonaire, rhinorrhée
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Angioedème, ecchymose, nécrolyse épidermique, syndrome de Stevens-Johnson

Troubles cardiaques

Allongement de l'intervalle QT

L'escitalopram a été associé à un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. On a fait état de cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire, y compris de torsades de pointes, pendant le programme de pharmacovigilance, surtout chez des femmes hypokaliémiques ou présentant déjà un allongement de l'intervalle QT ou d'autres troubles cardiaques. Lors d'une étude électrocardiographique menée à double insu avec placebo chez des sujets sains, la variation de l'intervalle QTc (correction selon la formule de Fridericia) par rapport à la valeur de départ s'est établie à 4,3 ms (intervalle de confiance [IC] à 90 % : 2,2, 6,4) pour la dose de 10 mg/jour et à 10,7 ms (IC à 90 % : 8,6, 12,8) pour la dose de 30 mg/jour. D'après la relation établie entre la réponse et l'exposition au médicament, on prévoit une variation de 6,6 (7,9) ms de l'intervalle

QTc (correction selon la formule de Fridericia) (IC à 95 %) à la C_{max} obtenue avec la dose de 20 mg par comparaison au placebo. On a également observé une diminution statistiquement significative de la fréquence cardiaque de 2 à 5 battements par minute en moyenne pendant le traitement par l'oxalate d'escitalopram à 10 mg et à 30 mg chez ces sujets sains (voir Contre-indications; Mises en garde et précautions, Allongement de l'intervalle QT; et Interactions médicamenteuses, Allongement de l'intervalle QT).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

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

APERÇU

L'escitalopram est l'énantiomère actif du citalopram (racémate). Les études de pharmacocinétique dont il est question dans les sections qui suivent, que celles-ci portent sur l'oxalate d'escitalopram (Ciprallex) ou le citalopram (racémate) (Celexa[®]), ont été réalisées chez de jeunes volontaires en bonne santé, des hommes pour la plupart. En outre, un grand nombre d'études portaient sur une dose unique du médicament concomitant spécifique et de multiples doses d'oxalate d'escitalopram ou de citalopram (racémate). Par conséquent, on ne dispose pas de données chez les patients qui recevraient les médicaments concomitants à des doses thérapeutiques et de façon continue.

INTERACTIONS MÉDICAMENT - MÉDICAMENT

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

L'administration concomitante de Ciprallex et d'un IMAO est contre-indiquée en raison du risque de réactions graves apparentées au syndrome sérotoninergique ou au syndrome malin des neuroleptiques (voir **CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques**). L'administration concomitante d'un ISRS et d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) a été associée à des réactions indésirables graves, parfois mortelles, notamment : hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, et altération de l'état mental, y compris une agitation extrême progressant vers le delirium et le coma. Ces réactions ont aussi été signalées chez des patients qui avaient récemment mis fin à leur traitement par un ISRS et venaient d'amorcer un traitement par un IMAO. Dans certains cas, les symptômes étaient évocateurs d'un syndrome sérotoninergique ou du syndrome malin des neuroleptiques. Il est donc recommandé de ne pas prescrire Ciprallex en association avec un IMAO (y compris le linézolide, un antibiotique inhibant la monoamine oxydase de manière non

sélective et réversible, ainsi que le bleu de méthylène, un IMAO) ou d'attendre 14 jours après l'arrêt d'un traitement par un IMAO avant d'amorcer un traitement par Cipralex. De même, un délai d'au moins 14 jours après l'arrêt d'un traitement par Cipralex doit s'écouler avant le début d'un traitement par un IMAO (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Isoenzymes du cytochrome P450

Citalopram : D'après les résultats de nombreuses études in vitro et in vivo, le citalopram (racémate) n'est ni la source ni la cause d'interactions pharmacocinétiques cliniquement importantes. Les données sur l'inhibition des enzymes in vitro n'ont pas révélé d'effet inhibiteur du citalopram sur les isoenzymes 3A4, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19 et 2E1 du cytochrome P450. Il est donc probable que l'escitalopram exerce un effet inhibiteur minime sur le métabolisme in vivo des médicaments médié par les isoenzymes du cytochrome P450. En outre, des études sur les interactions pharmacocinétiques entre le citalopram (racémate) et les médicaments suivants n'ont mis en évidence aucune interaction cliniquement importante : carbamazépine (substrat de CYP3A4), triazolam (substrat de CYP3A4), théophylline (substrat de CYP1A2), warfarine (substrat de CYP2C9), lévomépromazine (inhibiteur de CYP2D6).

Escitalopram : Au moyen de modèles in vitro de microsomes hépatiques humains, on a démontré que la biotransformation de l'escitalopram en ses métabolites déméthylés dépend de trois voies parallèles (isoenzymes CYP2C19 et CYP3A4 et, dans une moindre mesure, CYP2D6) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Métaboliseurs lents CYP2C19**).

Des études ont également révélé que l'escitalopram entraîne une inhibition très faible, voire négligeable, des isoenzymes CYP1A2, 2C9, 2C19, 2E1 et 3A4, et une inhibition faible de l'isoenzyme 2D6. Bien que l'escitalopram comporte un faible risque d'interactions médicamenteuses cliniquement importantes, la prudence est de mise lorsqu'il est administré en concomitance avec des médicaments qui sont principalement métabolisés par CYP2D6 et dont la marge thérapeutique est étroite.

On doit envisager le risque d'une diminution de la clairance de l'escitalopram lorsque ce dernier est administré en concomitance avec de multiples doses :

- d'un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 (par exemple, fluconazole, kétoconazole, itraconazole ou érythromycine), ou
- d'un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19 (par exemple, oméprazole, esoméprazole, fluvoxamine, lansoprazole ou ticlopidine). La prudence s'impose lorsqu'on prescrit une forte dose d'escitalopram (limite supérieure de la gamme posologique) en concomitance avec un inhibiteur du CYP2C19.

En outre, une étude portant sur une dose unique d'escitalopram administrée en concomitance avec un schéma à doses multiples de cimétidine, inhibiteur non spécifique des isoenzymes du cytochrome P450, a mis en évidence une variation notable de la plupart des paramètres pharmacocinétiques de l'escitalopram.

Les voies métaboliques globales de l'escitalopram et du citalopram sont similaires sur le plan qualitatif, et le risque d'interactions associé à l'escitalopram devrait ressembler d'assez près à

celui du citalopram. Il est donc possible de tirer des conclusions à partir des études antérieures sur le citalopram.

Médicaments agissant sur le SNC

Les interactions entre l'escitalopram ou le citalopram (racémate) et d'autres médicaments à action centrale n'ont pas fait l'objet d'une évaluation spécifique. Comme l'escitalopram agit déjà de façon marquée sur le SNC, on doit faire preuve de prudence, comme on le ferait avec n'importe quel autre ISRS, lorsqu'on administre l'escitalopram en concomitance avec un autre médicament à action centrale.

Médicaments sérotoninergiques :

Compte tenu du mode d'action de l'escitalopram et du risque de syndrome sérotoninergique, la prudence est de mise lorsque Cipralax est administré en concomitance avec d'autres médicaments ou agents qui pourraient influencer sur les systèmes de neurotransmetteurs sérotoninergiques, comme le tryptophane, les triptans, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, le lithium, le millepertuis, le fentanyl et ses analogues, le dextrométhorphan, le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique/Événements évocateurs du syndrome malin des neuroleptiques**). L'usage concomitant de Cipralax et d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (y compris le linézolide, antibiotique qui fait partie de la classe des inhibiteurs réversibles non sélectifs de la monoamine oxydase) est contre-indiqué (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Triptans (agonistes de la 5HT₁) :

Des cas de syndrome sérotoninergique potentiellement mortel ont été signalés chez des patients recevant à la fois un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et un triptan. Si l'usage concomitant de Cipralax et d'un triptan est cliniquement justifié, il est conseillé de suivre le patient de près, surtout en début de traitement et lors des augmentations de la dose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique/Événements évocateurs du syndrome malin des neuroleptiques**).

Médicaments agissant sur la fonction plaquettaire (p. ex., AINS, AAS et autres anticoagulants)

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

On a observé une modification des effets anticoagulants, y compris une augmentation des saignements, lorsqu'un ISRS ou un IRSN était administré en même temps que la warfarine. Aussi doit-on surveiller de près les patients sous warfarine qui amorcent ou cessent un traitement par Cipralax (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Saignements anormaux**).

Citalopram (racémate)

Comme l'escitalopram est l'énantiomère actif du citalopram (racémate) (Celexa), les deux médicaments ne doivent pas être pris simultanément.

Alcool

L'interaction entre l'escitalopram et l'alcool n'a pas été étudiée. Bien que le citalopram (racémate) n'ait pas potentialisé les effets de l'alcool sur la fonction cognitive et la performance psychomotrice chez des volontaires, on déconseille l'usage concomitant de l'alcool et de l'escitalopram chez les patients déprimés.

Allongement de l'intervalle QT

On n'a pas effectué d'études pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques sur l'escitalopram lorsqu'il est administré avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT. La possibilité d'un effet additif de l'escitalopram et de ces agents ne peut être exclue. Par conséquent, on déconseille l'administration concomitante de l'escitalopram et de médicaments qui allongent clairement l'intervalle QT, tels les antiarythmiques des classes IA et III, certains antipsychotiques (p. ex., la ziprasidone), les antidépresseurs tricycliques, les opioïdes (p. ex., la méthadone) et certains antimicrobiens (p. ex., la moxifloxacine). De même, il est déconseillé d'administrer Cipralex en même temps que des agents pouvant perturber le bilan électrolytique. Voici quelques exemples de médicaments qui diminuent les taux d'électrolytes : diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques et diurétiques apparentés; laxatifs et lavements; amphotéricine B; corticostéroïdes à forte dose. Ces listes de médicaments susceptibles d'interagir les uns avec les autres ne sont pas exhaustives (voir également Contre-Indications; et Effets Indésirables, Effets indésirables observés après la commercialisation, Troubles cardiaques).

Polymorphisme

On a constaté que les concentrations plasmatiques d'escitalopram étaient deux fois plus élevées chez les métaboliseurs lents au niveau de la CYP2C19 que chez les métaboliseurs rapides (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Métaboliseurs lents CYP2C19**). Bien qu'aucune variation significative n'ait été observée quant à l'exposition au médicament chez les métaboliseurs lents au niveau de la CYP2D6, la prudence s'impose lorsque l'escitalopram est administré en concomitance avec des ingrédients médicinaux qui sont principalement métabolisés par cette enzyme et qui possèdent une marge thérapeutique étroite.

Données sur les interactions médicamenteuses provenant d'études sur l'oxalate d'escitalopram

Tableau 9. Interactions médicamenteuses établies ou théoriques avec l'escitalopram

Escitalopram	Référence	Effet	Commentaire clinique
Cimétidine	EC	L'administration concomitante de cimétidine (400 mg 2 fois par jour pendant 5 jours), inhibiteur modérément puissant des isoenzymes CYP2D6, 3A4 et 1A2, et de l'oxalate d'escitalopram (dose unique de 20 mg le jour 4) a entraîné une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) et de la C _{max} de l'escitalopram d'environ 70 % et 20 %, respectivement.	La prudence s'impose lorsque la cimétidine est administrée en concomitance. Une diminution de la dose d'escitalopram pourrait être nécessaire selon le jugement du clinicien. La dose maximale d'escitalopram est fixée à 10 mg/jour.
Imipramine/désipramine (substrats de l'isoenzyme CYP2D6)	EC	L'administration concomitante de l'oxalate d'escitalopram (20 mg/jour pendant 21 jours) et de la désipramine (dose unique de 50 mg), antidépresseur tricyclique et substrat de l'isoenzyme CYP2D6, a entraîné une augmentation de 50 % des concentrations de désipramine.	On ignore la portée clinique de cette augmentation. L'administration concomitante de l'escitalopram et de l'imipramine ou de la désipramine commande donc la prudence.
Métoprolol (substrat de l'isoenzyme CYP2D6)	EC	L'administration concomitante de l'oxalate d'escitalopram (20 mg/jour pendant 21 jours) et du métoprolol (substrat de l'isoenzyme CYP2D6) a entraîné une augmentation de 50 % des pics plasmatiques du bêta-bloquant, mais on n'a pas noté d'effet cliniquement significatif sur la tension artérielle ni sur la fréquence cardiaque.	
Oméprazole : inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19	EC	L'administration concomitante de l'oméprazole (30 mg 1 fois par jour pendant 6 jours), inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19, et de l'oxalate d'escitalopram (dose unique de 20 mg le jour 5) a entraîné une	La prudence s'impose lorsqu'un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19 (p. ex., oméprazole), est administré en concomitance. Une diminution de la dose d'escitalopram pourrait être nécessaire selon le jugement du clinicien. La dose maximale

		augmentation de l'ASC et de la C _{max} de l'escitalopram d'environ 50 % et 10 %, respectivement.	d'escitalopram est fixée à 10 mg/jour.
Ritonavir (substrat de l'isoenzyme CYP3A4)	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de ritonavir (600 mg), substrat de l'isoenzyme CYP3A4 et puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4, et de l'oxalate d'escitalopram (20 mg) n'a pas modifié le profil pharmacocinétique du ritonavir ni celui de l'escitalopram.	

Légende : EC = Essai clinique

Données sur les interactions médicamenteuses provenant d'études sur le citalopram (racémate)

Tableau 10. Interactions médicamenteuses établies ou théoriques avec le citalopram (racémate)

Citalopram (racémate)	Référence	Effet	Commentaire clinique
Carbamazépine	EC	La carbamazépine, dont la dose a été portée graduellement à 400 mg/jour, a été administrée seule pendant 21 jours, puis en concomitance avec le citalopram (racémate) (40 mg/jour) pendant 14 autres jours. Le citalopram n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de carbamazépine, substrat de l'isoenzyme CYP3A4, ni de son métabolite, l'époxyde de carbamazépine.	Comme la carbamazépine est un inducteur des enzymes microsomales, le risque d'augmentation de la clairance de l'escitalopram sous l'effet de l'administration de la carbamazépine doit être envisagé si les deux médicaments sont administrés en concomitance.
Digoxine	EC	L'administration du citalopram (racémate) (40 mg/jour pendant 21 jours) n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de la digoxine (dose unique de 1 mg). Les taux sériques de citalopram étaient légèrement plus faibles en présence de digoxine, mais cette baisse n'a eu aucune portée clinique.	

Citalopram (racémate)	Référence	Effet	Commentaire clinique
Kétoconazole	EC	L'administration concomitante du citalopram (racémate) (dose unique de 40 mg) et du kétoconazole (dose unique de 200 mg), puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4, a diminué la C_{max} du kétoconazole de 21 % et n'a pas modifié le profil pharmacocinétique du citalopram.	
Lévomépromazine	EC	L'administration concomitante du citalopram (racémate) (40 mg/jour pendant 10 jours) et de la lévomépromazine (dose unique de 50 mg), inhibiteur de l'isoenzyme CYP2D6, n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de l'un ou l'autre médicament.	
Lithium	EC	L'administration concomitante du citalopram (racémate) (40 mg/jour pendant 10 jours) et du lithium (30 mmol/jour pendant 5 jours) n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.	Comme le lithium peut augmenter la neurotransmission sérotoninergique, l'administration concomitante du lithium et de l'escitalopram commande la prudence.
Pimozide	EC	Lors d'une étude croisée à double insu portant sur de jeunes adultes en bonne santé, une dose unique de 2 mg de pimozide administrée en concomitance avec une dose de 40 mg de citalopram (racémate) administrée une fois par jour pendant 11 jours a été associée à une augmentation moyenne d'environ 12 ms des valeurs de l'intervalle QTc au t_{max} , par comparaison à l'administration concomitante du pimozide et d'un placebo.	On ignore le mécanisme qui sous-tend cette interaction pharmacodynamique apparente. L'usage concomitant du citalopram ou de l'escitalopram et du pimozide est contre-indiqué.

Citalopram (racémate)	Référence	Effet	Commentaire clinique
Théophylline	EC	L'administration concomitante du citalopram (racémate) (40 mg/jour pendant 21 jours) et de la théophylline (dose unique de 300 mg), substrat de l'isoenzyme CYP1A2, n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de la théophylline.	
Triazolam	EC	L'administration concomitante du citalopram (racémate) (40 mg/jour pendant 28 jours, après ajustement posologique) et du triazolam (dose unique de 0,25 mg), substrat de l'isoenzyme CYP3A4, n'a pas modifié significativement le profil pharmacocinétique de l'un ou l'autre médicament.	
Warfarine	EC	L'administration du citalopram (racémate) (40 mg/jour pendant 21 jours) n'a pas modifié le profil pharmacocinétique ni le profil pharmacodynamique (temps de prothrombine) d'une dose unique de 25 mg de warfarine, substrat des isoenzymes CYP3A4 et CYP2C9.	

Légende : EC = Essai clinique

INTERACTIONS MÉDICAMENT - ALIMENT

Il est précisé dans diverses publications scientifiques que les principales composantes du jus de pamplemousse peuvent inhiber l'isoenzyme CYP3A4. L'escitalopram est aussi métabolisé par d'autres isoenzymes qui ne sont pas affectées par le jus de pamplemousse, notamment CYP2C19 et CYP2D6. Bien qu'il soit possible, en théorie, que des interactions pharmacocinétiques découlent de la prise de l'escitalopram et de la consommation concomitante de jus de pamplemousse, la survenue d'une telle interaction est considérée comme improbable.

INTERACTIONS MÉDICAMENT - PLANTES MÉDICINALES

Millepertuis : Comme c'est le cas pour d'autres ISRS et les antidépresseurs de nouvelle génération, des interactions pharmacodynamiques peuvent survenir entre l'escitalopram et le millepertuis (plante médicinale) et ainsi entraîner des effets indésirables.

EFFETS DU MÉDICAMENT SUR LES ANALYSES DE LABORATOIRE

Aucune interaction avec les analyses de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES

- **Généralités** : Cipralex doit être administré par voie orale une fois par jour, avec ou sans nourriture.
- **Cipralex n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation).**

POSOLOGIE ET AJUSTEMENTS POSOLOGIQUES RECOMMANDÉS

ADULTES

TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR

Cipralex doit être administré par voie orale en une dose unique de 10 mg/jour. Selon la réponse individuelle du patient, on devrait envisager de porter la dose à un maximum de 20 mg/jour. Dans les cas où la sensibilité initiale aux effets indésirables peut être une source d'inquiétude, on peut amorcer le traitement par Cipralex à raison de 5 mg/jour, puis en augmenter la posologie sous réserve d'une bonne tolérance.

ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE

Cipralex doit être administré par voie orale en une dose unique de 10 mg/jour. Selon la réponse individuelle du patient, on devrait envisager de porter la dose à un maximum de 20 mg/jour. Dans les cas où la sensibilité initiale aux effets indésirables peut être une source d'inquiétude, on peut amorcer le traitement par Cipralex à raison de 5 mg/jour, puis en augmenter la posologie sous réserve d'une bonne tolérance. Dans le cadre d'un traitement au long cours, le médecin doit prescrire la dose efficace la plus faible possible et réévaluer son patient à intervalles réguliers afin de déterminer si la poursuite du traitement est justifiée.

TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF

Cipralex doit être administré par voie orale en une dose unique de 10 mg/jour. Selon la réponse individuelle du patient, on devrait envisager de porter la dose à un maximum de 20 mg/jour. Dans les cas où la sensibilité initiale aux effets indésirables peut être une source d'inquiétude, on peut amorcer le traitement par Cipralex à raison de 5 mg/jour, puis en augmenter la posologie sous réserve d'une bonne tolérance. Dans le cadre d'un traitement au long cours, le médecin doit prescrire la dose efficace la plus faible possible et réévaluer son patient à intervalles réguliers afin de déterminer si la poursuite du traitement est justifiée.

TRAITEMENT PENDANT LA GROSSESSE

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

Des cas rapportés dans le cadre du programme de pharmacovigilance indiquent que certains nouveau-nés exposés à un ISRS comme Cipralex et d'autres antidépresseurs de nouvelle génération vers la fin du troisième trimestre de la grossesse ont eu des complications nécessitant une prolongation du séjour à l'hôpital, un soutien respiratoire et une alimentation par gavage (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Lorsqu'une femme enceinte prend Cipralex pendant le troisième trimestre de la grossesse, le médecin doit évaluer attentivement les risques et les bienfaits potentiels du traitement. Le médecin pourrait envisager de réduire la dose de Cipralex progressivement au cours du troisième trimestre.

PATIENTS ÂGÉS

Étant donné la demi-vie plus longue et la clairance moindre des médicaments chez les patients âgés, on doit amorcer le traitement à 5 mg/jour. Selon la réponse et la tolérance du patient, cette dose pourra être portée à 10 mg/jour.

INSUFFISANCE RÉNALE

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'une insuffisance rénale légère ou modérée. Vu l'absence de données quant aux effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'escitalopram ou du citalopram (racémate) en présence d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), Cipralex doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

INSUFFISANCE HÉPATIQUE

On devrait s'en tenir à la dose minimale recommandée en présence d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Une dose unique initiale de 5 mg/jour administrée par voie orale est recommandée. La dose peut ensuite être augmentée selon la réponse du patient, si le médecin le juge approprié. Une dose quotidienne de 10 mg est la dose maximale recommandée chez la plupart des patients souffrant d'une insuffisance hépatique. On ne dispose d'aucune donnée sur les paramètres pharmacocinétiques de Cipralex chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). On doit donc redoubler de prudence lorsqu'on utilise Cipralex en présence d'une insuffisance hépatique sévère.

MÉTABOLISEURS LENTS CYP2C19

Le métabolisme de Cipralex est principalement assuré par l'isoenzyme CYP2C19. Dans les cas où l'on sait que le patient est un métaboliseur lent au niveau de la CYP2C19, une dose initiale de 5 mg/jour est recommandée. Selon la réponse du patient, cette dose pourra être portée à un maximum de 10 mg/jour.

TRAITEMENT À LONG TERME

Pendant un traitement à long terme, la dose administrée doit être la dose efficace la plus faible possible, et l'on doit réévaluer le patient à intervalles réguliers pour déterminer s'il est nécessaire de poursuivre le traitement.

PASSAGE D'UN IMAO À L'ESCITALOPRAM OU VICE VERSA

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

ARRÊT DU TRAITEMENT PAR L'ESCITALOPRAM

Des symptômes sont associés à l'arrêt du traitement par l'escitalopram ou à une diminution de la dose. Il est recommandé d'être à l'affût de ces symptômes et d'autres symptômes à l'arrêt du traitement ou à la suite d'une diminution de la dose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Dans la mesure du possible, on doit réduire la dose graduellement sur une période de plusieurs semaines plutôt que d'arrêter le traitement brusquement. Si le patient manifeste des symptômes qu'il juge intolérables après une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement, l'ajustement posologique doit tenir compte de sa réponse clinique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

ENFANTS

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation.**

DOSE OUBLIÉE

Si une dose est oubliée, le patient doit prendre la dose suivante au moment prévu.

SURDOSAGE

Les données cliniques sur les surdosages d'escitalopram sont limitées, et il est fréquent que ceux-ci s'accompagnent de surdosages concomitants d'autres médicaments. Dans la majorité des cas, on n'a signalé que des symptômes bénins, voire aucun symptôme. Des cas mortels de surdosage où l'escitalopram est la seule substance en cause (doses inconnues) ont été rarement signalés; dans la majorité des cas, de multiples médicaments étaient en cause. Des doses pouvant atteindre 800 mg d'escitalopram seul n'ont occasionné aucun symptôme sévère.

Lors des essais cliniques sur le citalopram (racémate), aucun patient n'est mort suivant l'ingestion de doses de citalopram atteignant 2000 mg. Parmi les surdosages signalés pendant le programme de pharmacovigilance, certains surdosages par le citalopram seul ont été mortels. Dans de nombreux cas, on ignore la dose exacte de citalopram (racémate) ainsi que les autres

médicaments et/ou l'alcool qui ont été ingérés simultanément. Cependant, trois cas mortels de surdosage du citalopram seul (racémate) ont été rapportés dans la littérature (doses de 2800 mg, de 2880 mg et de 3920 mg); cela dit, des patients ont survécu à des surdoses pouvant atteindre 5200 mg.

Si l'on compare le citalopram (racémate) et l'escitalopram, il importe de souligner que ce dernier devrait avoir des effets pharmacodynamiques semblables à ceux du racémate à une dose plus faible.

Des cas mortels de syndrome sérotoninergique ont été signalés chez des patients qui avaient ingéré des surdoses de moclobémide (Manerix[®]) et de citalopram (racémate). Les concentrations plasmatiques de moclobémide se situaient entre 16 et 90 mg/L (éventail thérapeutique : 1 à 3 mg/L) et celles du citalopram (racémate), entre 0,3 et 1,7 mg/L (concentration thérapeutique : 0,3 mg/L). C'est donc dire qu'une dose relativement faible de citalopram administrée avec une surdose de moclobémide comporte un risque important pour le patient.

Les symptômes les plus fréquents d'un surdosage de citalopram (racémate) sont notamment : étourdissements, sudation, nausées, vomissements, tremblements, crises convulsives et somnolence. Plus rarement, on a observé les symptômes suivants : confusion, perte de conscience, convulsions, coma, tachycardie sinusale, cyanose, hyperventilation, rhabdomyolyse et modifications de l'ECG (dont l'allongement de l'intervalle QTc, le rythme nodal, l'arythmie ventriculaire et possiblement un cas de torsades de pointes).

PRISE EN CHARGE DU SURDOSAGE

Comme c'est le cas pour le citalopram (racémate), il n'existe aucun antidote spécifique de l'escitalopram. Le traitement vise à soulager les symptômes et doit comporter des mesures de soutien. On doit dégager les voies respiratoires afin d'assurer une ventilation et une oxygénation appropriées. Un lavage gastrique et l'utilisation de charbon activé doivent être envisagés dès que possible après l'ingestion par voie orale. On recommande de surveiller les paramètres électrocardiographiques et les signes vitaux, de soulager les symptômes et de recourir à des mesures générales de soutien.

Étant donné le fort volume de distribution de l'escitalopram, une diurèse forcée, la dialyse, l'hémo perfusion et une transfusion totale ne seraient probablement pas bénéfiques.

Dans le traitement du surdosage, l'ingestion de plusieurs médicaments est une possibilité qu'il faut envisager.

Pour le traitement d'une surdose possible, communiquer avec votre centre antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'escitalopram (*S*-citalopram) est l'énantiomère actif du citalopram, le racémate. Des études in vitro et in vivo semblent indiquer que l'escitalopram est un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) très puissant, qui agit en inhibant par compétition spécifique le transporteur membranaire de la sérotonine (5-hydroxytryptophane ou 5-HT). L'escitalopram montre une grande affinité pour le site de liaison primaire; en outre, il se lie à un site secondaire sur le transporteur de la sérotonine pour lequel il a une affinité 1000 fois plus faible. La portée clinique de cette liaison n'a pas été établie.

L'escitalopram est doté d'une affinité nulle ou négligeable pour une série de récepteurs, notamment : 5-HT_{1A}, 5-HT₂, D₁ et D₂ (récepteurs dopaminergiques), α_1 , α_2 et β (adrénorécepteurs), H₁ (récepteur histaminergique), récepteur muscarinique de l'acétylcholine, récepteur des benzodiazépines, récepteur GABA (acide gamma-aminobutyrique) et récepteurs des opioïdes. L'escitalopram ne se fixe pas aux divers canaux ioniques dont les canaux Na⁺, Cl⁻, K⁺ et Ca⁺⁺ ou montre une affinité très faible pour ces derniers.

PHARMACOCINÉTIQUE

Le profil pharmacocinétique de l'escitalopram administré en une dose unique ou en doses multiples est linéaire et proportionnel à la dose pour les doses comprises entre 10 et 30 mg/jour. La biotransformation de l'escitalopram se fait en majeure partie dans le foie, et sa demi-vie terminale moyenne est d'environ 27 à 32 heures. Lorsque l'escitalopram est administré une fois par jour, les concentrations plasmatiques atteignent un état d'équilibre dans un délai d'environ 1 semaine. À l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques d'escitalopram chez de jeunes sujets en bonne santé étaient environ 2,6 fois plus élevées que celles que l'on observe après une dose unique.

ABSORPTION ET DISTRIBUTION : Chez des volontaires en bonne santé, après administration par voie orale de doses d'escitalopram de 10 mg ou de 20 mg, on observe des pics plasmatiques dans un délai d'environ 4 heures. L'absorption de l'escitalopram devrait être quasi complète lorsque ce dernier est administré par voie orale et n'est pas influencée par la nourriture. Après administration par voie orale d'une dose unique de 10 mg d'escitalopram, le volume de distribution apparent de l'escitalopram ($V_{d,\beta}/F$) varie entre environ 12 et 26 L/kg. Chez l'humain, la fixation de l'escitalopram aux protéines plasmatiques est indépendante des concentrations plasmatiques du médicament et se chiffre en moyenne à 55 %.

MÉTABOLISME ET ÉLIMINATION : Après administration par voie orale, la clairance plasmatique est d'environ 0,6 L/min, dont environ 7 % provient de la clairance rénale. L'escitalopram est métabolisé dans le foie en *S*-déméthylcitalopram (*S*-DCT) et en *S*-didéméthylcitalopram (*S*-DDCT). Chez l'humain, l'escitalopram sous forme inchangée est le composé qui prédomine dans le plasma. Après administration de doses multiples d'escitalopram, les concentrations plasmatiques moyennes des métabolites *S*-DCT et *S*-DDCT sont habituellement de 28-31 % et < 5 % de la concentration de la molécule mère, respectivement. Les résultats d'études in vitro

semblent indiquer que les métabolites (*S*-DCT et *S*-DDCT) ne contribuent pas de manière significative à l'action clinique de l'escitalopram.

Des études *in vitro* ayant utilisé des enzymes microsomales du foie humain ont révélé que la biotransformation de l'escitalopram en ses métabolites déméthylés dépend principalement des isoenzymes CYP2C19, CYP3A4 et, dans une moindre mesure, CYP2D6. La clairance hépatique apparente du médicament équivaut à environ 90 % de la dose administrée. Après administration de l'escitalopram par voie orale, la fraction de médicament récupérée sous forme d'escitalopram et de *S*-DCT (métabolite) se chiffre à environ 8 % et 10 %, respectivement.

INNOCUITÉ CARDIAQUE : Voir Effets indésirables observés après la commercialisation, Troubles cardiaques.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Personnes âgées : Le profil pharmacocinétique de l'escitalopram administré en une dose unique ou en doses multiples à des sujets âgés de 65 ans et plus ($n = 18$) a été comparé à celui obtenu chez des sujets plus jeunes. Après administration d'une dose unique, les concentrations plasmatiques d'escitalopram étaient similaires chez les sujets âgés et les sujets plus jeunes. Chez les sujets âgés, lorsque les concentrations d'escitalopram étaient à l'état d'équilibre, la concentration maximale (C_{max}), l'aire sous la courbe (ASC) et la demi-vie de l'escitalopram ont augmenté d'environ 35 %, 50 % et 50 %, respectivement, tandis que la clairance a diminué. Lorsqu'il est administré à cette population de patients, on recommande de réduire la dose de Cipralex et de prescrire une dose maximale moindre (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Sexe : Lors de l'administration de multiples doses d'oxalate d'escitalopram (10 mg/jour pendant 3 semaines) à 18 hommes (9 hommes âgés et 9 jeunes) et à 18 femmes (9 femmes âgées et 9 jeunes), on n'a observé aucune différence entre les hommes et les femmes quant aux valeurs ajustées en fonction du poids de l'ASC, de la C_{max} et de la demi-vie. Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction du sexe.

Insuffisance hépatique : Chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B Child-Pugh), comparativement à des sujets dont la fonction hépatique était normale, la demi-vie de l'escitalopram a été environ deux fois plus longue (66 heures vs 36 heures) et l'exposition au produit a été augmentée d'environ les deux tiers. Ainsi, en présence d'une insuffisance hépatique, il est préférable de prescrire une dose de Cipralex se situant dans les limites inférieures de l'éventail posologique recommandé. On ne dispose d'aucune donnée sur les paramètres pharmacocinétiques de l'escitalopram chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). On doit donc redoubler de prudence lorsqu'on utilise Cipralex en présence d'une insuffisance hépatique sévère (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Insuffisance rénale : On ne dispose d'aucune donnée sur le profil pharmacocinétique de l'escitalopram chez les patients présentant une insuffisance rénale. Chez les patients qui présentaient une insuffisance rénale légère à modérée (n = 7), la clairance du citalopram (racémate) administré par voie orale a été réduite de 17 % par rapport aux patients dont la fonction rénale était normale, mais on n'a pas observé d'effet cliniquement significatif sur le profil pharmacocinétique du médicament. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez ces patients. À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune donnée sur les paramètres pharmacocinétiques de l'escitalopram ou du citalopram (racémate) administré de façon chronique à des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés de Cipralex (oxalate d'escitalopram) doivent être conservés dans un endroit sec, à la température ambiante, entre 15 et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés d'escitalopram renferment de l'escitalopram sous forme d'oxalate (5mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg d'escitalopram) et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane (blanc E-171), hydroxypropyl méthyl cellulose, polyéthylèneglycol 400, stéarate de magnésium, talc.

PRÉSENTATION

Comprimés dosés à 5 mg : Un comprimé rond, blanc et pelliculé, portant l'inscription « EK » sur une face, renferme 5 mg d'escitalopram (sous forme d'oxalate d'escitalopram). Plaquette alvéolée de 30. Flacon de 100.

Comprimés dosés à 10 mg : Un comprimé ovale, blanc, pelliculé et rainuré, portant l'inscription « EL » sur une face, renferme 10 mg d'escitalopram (sous forme d'oxalate d'escitalopram). Plaquettes alvéolées de 7 et de 30. Flacons de 100 et de 200.

Comprimés dosés à 15 mg : Un comprimé ovale, blanc, pelliculé et rainuré, portant l'inscription « EM » sur une face, renferme 15 mg d'escitalopram (sous forme d'oxalate d'escitalopram). Plaquette alvéolée de 30. Flacon de 100.

Comprimés dosés à 20 mg : Un comprimé ovale, blanc, pelliculé et rainuré, portant l'inscription « EN » sur une face, renferme 20 mg d'escitalopram (sous forme d'oxalate d'escitalopram). Plaquettes alvéolées de 30. Flacon de 100.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

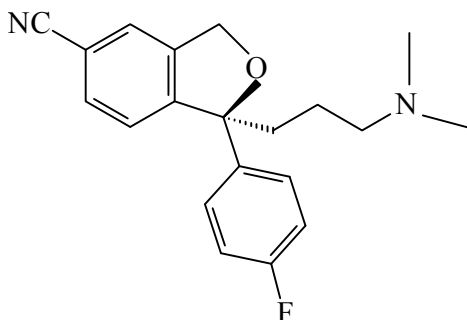
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE : OXALATE D'ESCITALOPRAM

Nom propre : Oxalate d'escitalopram
Nom de code : Lu 26-054
Nom chimique : oxalate de (S)(+)-1-[3-(diméthylamino)propyl]-1-(p-fluorophényl)-1,3-dihydroisobenzofurane-5-carbonitrile

Formules moléculaires : C₂₀H₂₁FN₂O, C₂H₂O₄

Formule développée :



Poids moléculaire : 414,42
Apparence physique : Poudre cristalline blanc à blanc cassé et pratiquement inodore
Point de fusion : 147 à 152 °C
pKa : 9,5 (microtitrage)
Solubilité : Eau (peu soluble)
Éthanol (peu soluble)
Acétate d'éthyle (légèrement soluble)
Méthanol (entièrement soluble)
Sulfoxyde de diméthyle (entièrement soluble)
Solution salée isotonique (soluble)
Coefficient de partage : Log P (octanol/tampon phosphate de pH 7,4) – 1,34

ESSAIS CLINIQUES

TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR (TDM)

L'efficacité de l'oxalate d'escitalopram dans le traitement de la dépression a été établie lors de trois études multicentriques, à groupes parallèles et comparatives avec placebo d'une durée de 8 semaines qui portaient sur des patients répondant aux critères du DSM-IV de la dépression majeure. Deux des trois études comportaient un groupe de traitement recevant le citalopram (racémate). Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité dans les trois études était la variation moyenne du score sur l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery Asberg (MADRS, pour *Montgomery Asberg Depression Rating Scale*) après huit semaines de traitement, par rapport aux valeurs de départ, après ajustement des données pour tenir compte du score initial, du traitement et du centre. Les trois études comportaient une période préliminaire de 1 semaine pendant laquelle les patients recevaient un placebo à simple insu, suivie de 8 semaines de traitement à double insu.

ÉTUDES SUR L'ESCITALOPRAM À DOSES FIXES

Étude 1

Au total, 377 patients traités dans un contexte de soins primaires pour une dépression majeure ont reçu 10 mg/jour d'oxalate d'escitalopram (n = 188) ou un placebo (n = 189). La variation moyenne du score MADRS ajusté après 8 semaines de traitement, par rapport aux valeurs de départ, dénotait une amélioration significativement plus marquée dans le groupe oxalate d'escitalopram à 10 mg/jour que dans le groupe placebo (-16,3 vs -13,6, respectivement).

Étude 2

Lors d'une autre étude, 485 patients ambulatoires souffrant d'un trouble dépressif majeur ont reçu 10 mg d'oxalate d'escitalopram (n = 118), 20 mg d'oxalate d'escitalopram (n = 123), 40 mg de citalopram (racémate) (n = 125) ou un placebo (n = 119) pendant 8 semaines. La variation moyenne du score MADRS ajusté après 8 semaines de traitement, par rapport aux valeurs de départ, dénotait une amélioration significativement plus marquée dans le groupe oxalate d'escitalopram à 10 et 20 mg/jour que dans le groupe placebo (-12,8 et -13,9 vs -9,4, respectivement).

ÉTUDE SUR L'ESCITALOPRAM À DOSES VARIABLES

Étude 3

En tout, 468 patients souffrant d'un trouble dépressif majeur et traités dans un contexte de soins primaires ont reçu 10 ou 20 mg d'oxalate d'escitalopram (n = 155), 20 ou 40 mg de citalopram (racémate) (n = 159) ou un placebo (n = 154) pendant 8 semaines. Au cours des 4 premières semaines de traitement actif, les doses étaient fixes : 10 mg d'oxalate d'escitalopram ou 20 mg de citalopram (racémate). Une augmentation de la dose – qui portait la dose d'oxalate d'escitalopram à 20 mg et la dose de citalopram à 40 mg – était autorisée à partir de la quatrième semaine. La variation moyenne du score MADRS ajusté après 8 semaines de traitement, par rapport aux

valeurs de départ, dénotait une amélioration significativement plus marquée dans le groupe oxalate d'escitalopram à 10-20 mg que dans le groupe placebo (-15,0 vs -12,11, respectivement).

ÉTUDE D'OBSERVATION À LONG TERME SUR LA RECHUTE LORS D'UN TRAITEMENT PAR L'ESCITALOPRAM

Un essai comparatif avec placebo a démontré l'efficacité de Cipralex (oxalate d'escitalopram) pour maintenir la réponse au traitement antidépresseur chez des patients souffrant du trouble dépressif majeur qui avaient répondu à un traitement à court terme de 8 semaines et que l'on a ensuite suivis pendant une période allant jusqu'à 36 semaines afin d'observer les rechutes. Dans le cadre de cet essai à plus long terme, 274 patients qui répondaient aux critères du trouble dépressif majeur (DSM-IV) et qui avaient répondu à un traitement par l'oxalate d'escitalopram à 10 ou 20 mg/jour lors d'une première étude ouverte de 8 semaines, ont été randomisés de façon à poursuivre leur traitement par l'oxalate d'escitalopram à la même dose ou à recevoir un placebo pendant une période allant jusqu'à 36 semaines où l'on observait les rechutes. Pendant la phase ouverte, la réponse se définissait par une diminution du score MADRS total à ≤ 12 . Pendant la phase à double insu, la rechute se définissait par une augmentation du score MADRS total à ≥ 22 ou l'arrêt du traitement en raison d'une réponse clinique insuffisante. Le délai d'apparition de la rechute a été significativement plus long au cours des 36 semaines subséquentes chez les patients qui avaient continué à recevoir l'oxalate d'escitalopram que chez ceux qui avaient reçu un placebo.

ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE (AG)

Études 4, 5, 6

L'efficacité de l'oxalate d'escitalopram dans le traitement de l'anxiété généralisée (AG) a été établie lors de trois études multicentriques, comparatives avec placebo et à doses variables d'une durée de 8 semaines dont l'objectif était de comparer l'oxalate d'escitalopram à 10-20 mg/jour avec un placebo chez des patients ambulatoires de 18 à 80 ans qui répondaient aux critères de l'AG du DSM-IV. Dans les trois études, le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité était la variation moyenne du score total sur l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAMA) après 8 semaines de traitement, par rapport au score initial.

Les trois études comportaient une phase préliminaire de 1 semaine pendant laquelle les patients recevaient un placebo à simple insu, puis une phase de traitement à double insu de 8 semaines. Pendant les 4 premières semaines de traitement actif, tous les patients recevaient une dose fixe de 10 mg d'oxalate d'escitalopram. La dose pouvait être portée à 20 mg à partir de la semaine 4 si l'augmentation de la dose était indiquée sur le plan clinique.

Dans les trois études, la variation moyenne du score HAMA total après 8 semaines de traitement, par rapport aux valeurs de départ, dénotait une amélioration significativement plus marquée ($p \leq 0,05$) dans le groupe oxalate d'escitalopram 10-20 mg que dans le groupe placebo (analyse selon le principe du report en aval de la dernière observation [RADO]) : -9,6 pour l'oxalate

d'escitalopram vs -7,7 pour le placebo [étude 4]; -9,2 pour l'oxalate d'escitalopram vs -7,6 pour le placebo [étude 5]; -11,3 pour l'oxalate d'escitalopram vs -7,4 pour le placebo [étude 6]).

Sur le plan de l'efficacité, les résultats ont démontré que les paramètres secondaires concordaient avec le paramètre principal. À 8 semaines, en effet, le score de l'item anxiété psychique de l'échelle HAMA et le score CGI-I total (*Clinical Global Impression of Improvement*) s'étaient améliorés chez les sujets sous oxalate d'escitalopram par rapport aux sujets sous placebo.

Étude 7

Lors d'une autre étude multicentrique comparative avec placebo, l'oxalate d'escitalopram a été administré à raison d'une dose fixe de 5, 10 et 20 mg/jour pendant 12 semaines après une phase préliminaire de 1 semaine où les patients recevaient un placebo à simple insu. Un ISRS actuellement indiqué pour le traitement de l'AG a été inclus à titre d'agent de comparaison actif. Lors de cette comparaison par paires des trois groupes de traitement actif par l'oxalate d'escitalopram, d'un groupe de traitement actif par un ISRS de comparaison et d'un groupe placebo sur une période de 12 semaines, on a observé un avantage significatif selon le paramètre principal, à savoir la variation moyenne du score HAMA total initial (RADO) pour l'oxalate d'escitalopram à 10 mg et à 20 mg par rapport au placebo (-16,8 pour l'oxalate d'escitalopram à 10 mg vs -14,2 pour le placebo [$p < 0,01$]; -16,4 pour l'oxalate d'escitalopram à 20 mg vs -14,2 pour le placebo [$p < 0,05$]). L'oxalate d'escitalopram à 5 mg et l'ISRS de comparaison étaient supérieurs au placebo sur le plan numérique, mais la différence par rapport au placebo n'était pas statistiquement significative (-15,5 pour l'oxalate d'escitalopram à 5 mg vs -14,2 pour le placebo; -14,7 pour l'ISRS vs -14,2 pour le placebo).

Sur le plan de l'efficacité, les résultats ont démontré que les paramètres secondaires concordaient avec le paramètre principal. Ainsi, à 12 semaines, on a observé une amélioration des éléments ci-après chez les sujets sous oxalate d'escitalopram par rapport aux témoins sous placebo : item anxiété de l'échelle HAMA, score CGI-I total, taux de réponders selon les échelles HAMA^a et CGI-I^b, et score des items vie sociale, vie familiale et vie professionnelle selon l'échelle d'incapacité fonctionnelle de Sheehan.

Étude 8

Lors d'une étude multicentrique au long cours, 373 patients souffrant d'AG qui avaient répondu au traitement par l'oxalate d'escitalopram durant la phase ouverte initiale de 12 semaines ont été randomisés de façon à recevoir à double insu un placebo ou l'oxalate d'escitalopram (20 mg/jour) pendant au moins 24 semaines (et au plus 76 semaines, selon la date du recrutement). D'un point de vue statistique, les rechutes ont été significativement plus nombreuses ($p \leq 0,001$) dans le groupe placebo (56 %) que dans le groupe oxalate d'escitalopram (19 %).

^a HAMA : Dans les études sur l'anxiété généralisée, la réponse correspondait à une amélioration ≥ 50 % du score total.

^b CGI-I : Dans les études sur l'anxiété généralisée, la réponse correspondait à une « grande amélioration » ou à une « très grande amélioration ».

TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF (TOC)

Étude 9

L'efficacité de l'oxalate d'escitalopram dans le traitement du trouble obsessionnel-compulsif (TOC) a été établie lors d'une étude multicentrique, comparative avec placebo et à doses fixes d'une durée de 24 semaines (avec évaluations de l'efficacité après 12 et 24 semaines) dont l'objectif était de comparer l'oxalate d'escitalopram à 10 mg/jour ou à 20 mg/jour avec un placebo sur le plan de l'efficacité chez des patients ambulatoires de 18 à 67 ans qui répondaient aux critères du TOC du DSM-IV-TR. Un ISRS actuellement indiqué pour le traitement du TOC a été inclus à titre d'agent de comparaison actif. Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité était la variation moyenne du score total sur l'échelle du TOC de Yale-Brown (Y-BOCS) après 12 semaines de traitement, par rapport aux valeurs initiales.

Au total, 455 patients ambulatoires souffrant du TOC ont reçu 10 mg d'oxalate d'escitalopram (n = 112), 20 mg d'oxalate d'escitalopram (n = 114), l'ISRS de comparaison (n = 116) ou un placebo (n=113). Après 12 semaines, la variation moyenne du score Y-BOCS total (RADO) par rapport aux valeurs de départ dénotait une amélioration significativement plus marquée dans les groupes oxalate d'escitalopram à 20 mg/jour et ISRS de comparaison que dans le groupe placebo ($p = 0,002$ et $p = 0,014$, respectivement). L'amélioration observée dans le groupe 10 mg/jour était supérieure sur le plan numérique, mais pas sur le plan statistique, à l'amélioration observée dans le groupe placebo ($p = 0,052$). L'écart moyen par rapport au placebo était de -1,97 et de -3,21 pour l'oxalate d'escitalopram, à 10 mg/jour et à 20 mg/jour respectivement, et de -2,47 pour l'ISRS de comparaison.

Sur le plan de l'efficacité, les résultats ont démontré que les paramètres secondaires concordait avec le paramètre principal. À 12 semaines, le taux de répondeurs selon l'échelle CGI-I^c et le score des items vie sociale, vie familiale et vie professionnelle de l'échelle d'incapacité fonctionnelle de Sheehan s'étaient améliorés chez les patients sous oxalate d'escitalopram et les patients recevant l'ISRS de comparaison comparativement aux témoins sous placebo.

Étude 10

Un essai à long terme a démontré l'efficacité de Cipralext (oxalate d'escitalopram) pour maintenir la réponse au traitement antiobsessionnel chez 322 patients satisfaisant aux critères du TOC du DSM-IV-TR qui avaient répondu à un traitement initial de 16 semaines par l'oxalate d'escitalopram administré en mode ouvert (10 ou 20 mg/jour). Ces patients ont été randomisés de façon à poursuivre leur traitement par l'oxalate d'escitalopram à la même dose ou à recevoir un placebo pendant 24 semaines.

^c CGI-I : Dans les études sur le TOC, la réponse correspondait à une « grande amélioration » ou à une « très grande amélioration »..

Pendant la phase ouverte, la réponse était définie comme une réduction de ≥ 25 % du score Y-BOCS total par rapport aux valeurs initiales. Les sujets qui ne répondaient pas au traitement étaient retirés de l'étude.

Pendant la phase à double insu, la rechute se définissait, à n'importe quelle visite, comme une augmentation d'au moins 5 points du score Y-BOCS total par rapport au score enregistré au moment de la randomisation ou encore, comme un effet du traitement jugé insatisfaisant par l'investigateur. Les patients qui rechutaient étaient retirés de l'étude. Sur le plan statistique, le nombre de rechutes était significativement plus élevé ($p \leq 0,001$) sous placebo (52 %) que sous oxalate d'escitalopram (23 %).

Sur le plan de l'efficacité, les résultats ont démontré que les paramètres secondaires concordaient avec le paramètre principal. Le score CGI-I total et le score des items vie sociale, vie familiale et vie professionnelle de l'échelle d'incapacité fonctionnelle de Sheehan se sont améliorés chez les sujets sous oxalate d'escitalopram par rapport aux sujets sous placebo

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'escitalopram est l'énantiomère *S*(+) du citalopram. À des doses cliniquement pertinentes, l'activité pharmacologique du citalopram (racémate) est médiée par l'énantiomère *S*(+). Chez le rat, un traitement à long terme (jusqu'à 5 semaines) par l'escitalopram n'a pas entraîné de tolérance acquise à l'inhibition du recaptage de la sérotonine. On n'a pas effectué la batterie traditionnelle complète de tests précliniques sur l'escitalopram, car les études de relativité sur la toxicocinétique et la toxicologie de l'escitalopram et du citalopram (racémate) effectuées chez le rat ont fait ressortir des profils similaires. Il a été démontré que les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de l'escitalopram sont parallèles à celles du citalopram (racémate).

DONNÉES CHEZ L'ANIMAL

EXPÉRIENCES IN VITRO

Recaptage neuronal de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine

Chez le rat, lors d'expériences in vitro sur des synaptosomes du cerveau, l'escitalopram a bloqué sélectivement le recaptage de la ³H-5-HT; la CI₅₀ se chiffrait à 2,1 nM vs 275 nM pour l'énantiomère *R* et 3,9 nM pour le citalopram (racémate). Comme le laissent entendre ces concentrations inhibitrices, l'escitalopram devrait être deux fois plus puissant que le citalopram (racémate) et la puissance de l'énantiomère *R* est nettement moindre.

Chez le rat, on a comparé les effets du citalopram (racémate), des énantiomères *S* et *R* et des métabolites déméthylés correspondants (DCT, *S*-DCT et *R*-DCT, respectivement) sur l'accumulation de ³H-5-HT dans les synaptosomes du cerveau, de ³H-dopamine (DA) dans les synaptosomes de striatum et de ³H-noradrénaline (NA) dans les cortex frontaux et temporaux.

Les résultats montrent que l'escitalopram et le citalopram (racémate) sont tous deux des inhibiteurs puissants et sélectifs du recaptage de la 5-HT et qu'ils n'ont pas d'effet sur le recaptage de la NA et de la DA. Bien que les métabolites DCT déméthylés de l'escitalopram et du citalopram (racémate) soient aussi des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la 5-HT, ils sont significativement moins puissants que les molécules mères. Les métabolites didéméthylés (DDCT) n'ont pas eu d'effet inhibiteur sur le recaptage de la 5-HT.

Si l'on définit la sélectivité comme le ratio entre la puissance de l'inhibition du recaptage de la 5-HT et celle du recaptage de la NA, l'escitalopram est considéré comme le plus sélectif des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine parmi ceux qui ont été mis au point pour usage clinique (captage de la NA/5-HT par l'escitalopram vs le citalopram [racémate] = 1700 vs 3400).

Effets des récepteurs de neurotransmetteurs

L'escitalopram ne montre aucune affinité, ou alors une affinité très faible, pour une série de récepteurs, notamment les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} et 5-HT₂, les récepteurs dopaminergiques D₁ et D₂, les récepteurs adrénergiques α₁, α₂ et β, les récepteurs histaminergiques H₁, les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine ainsi que les récepteurs des benzodiazépines et des opioïdes; il n'a pas d'action non plus sur la MAO, sauf à des concentrations extrêmement élevées que l'on peut atteindre seulement in vitro.

EFFETS SUR LE COMPORTEMENT

L'escitalopram s'est révélé efficace dans plusieurs modèles animaux prédictifs d'une action antidépressive et anxiolytique. Chez la souris mâle, les effets de l'escitalopram, du citalopram (racémate) et du *R*-citalopram ont été étudiés dans le cadre de l'épreuve de la nage forcée. L'escitalopram, tout comme le citalopram, a été associé à une régression dose-dépendante de l'immobilité (nage forcée), alors que le *R*-citalopram ne s'est pas révélé actif à ce niveau.

Des modèles animaux d'anxiété généralisée (modèle à deux compartiments, l'un sombre, l'autre éclairé, chez la souris et le rat) et d'anxiété panique (modèle de vocalisation ultrasonique induite

par un choc à la patte chez le rat adulte) ont mis en évidence le profil pseudo-anxiolytique puissant de l'escitalopram.

Chez la souris, les précurseurs de la 5-HT (tryptophane, *d,l*-5-HTP et *l*-5-HTP) induisent un syndrome sérotoninergique caractéristique (tremblements, hyperactivité et abduction des membres arrière). On établit le score individuel du changement de comportement de chaque animal, puis le score total qui correspond à un syndrome sérotoninergique complet. Le traitement à court terme concomitant par un inhibiteur du recaptage de la 5-HT potentialise la réponse comportementale aux précurseurs. Le tableau ci-dessous montre les puissances relatives (DE₅₀) de l'escitalopram, du citalopram (racémate) et de leurs métabolites correspondants.

Tableau 11. Potentialisation des changements de comportement induits par les précurseurs de la 5-HT chez la souris. Effets du citalopram (racémate), des énantiomères *R* et *S* et des métabolites déméthylés correspondants.

	ESC	<i>R</i> -CIT	CIT	<i>S</i> -DCT	<i>R</i> -DCT	DCT
Potentialisation du 5-HTP						
Souris, 30 min, SC	1,1	59	3,3	> 50	> 50	NT
Potentialisation du <i>l</i>-5-HTP						
Souris, 30 min, SC	1,7	> 48	1,8	NT	NT	NT
Syndrome 5-HT						
Souris, 30 min, SC	> 6,0	> 190	> 49	> 50	> 50	NT

NT = non testé

EFFETS CARDIOVASCULAIRES

Des expériences de type « patch-clamp » ont révélé que l'escitalopram et le citalopram (racémate) exercent, dans une certaine mesure, un effet inhibiteur sur les canaux I_{kr} et I_{Na} et sur les courants calciques de type L dans le cœur, mais seulement à des concentrations micromolaires.

Les effets électrophysiologiques de l'escitalopram, du *S*-DDCT, du *R*-DDCT, du citalopram (racémate), du DDCT et d'autres ISRS ont été examinés dans le modèle du cœur de cobaye utilisant la technique de Langendorff. De 0,5 à 2,5 μM, tous les ISRS ont causé un allongement de l'intervalle PQ, accompagné d'une activité inotrope négative. Aucun des ISRS évalués ni le *S*-DDCT n'ont eu d'effet sur l'intervalle QT, alors que le *R*-DDCT et le DDCT l'ont allongé à la concentration la plus élevée (2,5 μM).

Des doses d'escitalopram de 1, 3 ou 6 mg/kg ont été perfusées par voie intraveineuse sur une période de 2 heures chez des chiens conscients. Les taux sériques atteints à la fin de la perfusion n'ont pas entraîné de crises convulsives. Même la plus forte dose d'escitalopram (correspondant à 15-21 fois la C_{max} chez l'humain à une dose de 20 mg/jour) a été associée à une variation minime

de l'intervalle PR, laquelle a été considérée comme conforme aux limites physiologiques. L'intervalle QT n'a pas été affecté. On n'a pas observé d'action particulière sur l'ECG à part quelques changements de la morphologie des ondes T précordiales, phénomène déjà observé avec de nombreux autres médicaments agissant sur le SNC.

EFFETS SUR LA FONCTION RESPIRATOIRE

Après administration par voie intraveineuse, l'escitalopram a entraîné une acidose modérée (le pH sanguin est passé d'environ 7,34 à 7,21) chez des chiens conscients. Une dose de citalopram (racémate) administrée par voie intraveineuse a diminué le pH du sang artériel d'environ 0,07. L'escitalopram n'a pas affecté la fréquence respiratoire chez le chien.

PHARMACOCINÉTIQUE ET MÉTABOLISME DANS LES MODÈLES ANIMAUX

Divers modèles animaux ont montré que le profil pharmacocinétique et le métabolisme de l'escitalopram ne dépendent pas du fait qu'il est administré seul ou avec l'énantiomère *R* dans le racémate. En outre, les résultats d'études *in vitro* et *in vivo* font ressortir une absence d'interconversion entre les deux énantiomères. Il est donc considéré comme approprié de combiner les données de pharmacocinétique et d'autres données sur l'escitalopram administré seul avec les autres connaissances que nous avons déjà sur le citalopram (racémate).

ABSORPTION

L'absorption de l'escitalopram semble rapide. Comme c'est le cas pour le citalopram (racémate), la cinétique de l'escitalopram chez le rat et le chien se caractérise par une absorption rapide, le t_{max} variant entre environ 0,5 et 2 heures; les différences s'expliquent par le métabolisme du premier passage qui est spécifique de chaque espèce. Tant chez l'humain que chez le rat, l'administration du citalopram (racémate) a entraîné des concentrations sériques plus élevées de *R*-citalopram que d'escitalopram. Des comparaisons entre les études font ressortir une biodisponibilité absolue élevée.

DISTRIBUTION

On suppose que la lipophilie de l'escitalopram est un facteur déterminant important de sa distribution dans les tissus. D'après les données préalables dont nous disposons sur la distribution du citalopram (racémate), on présume que le modèle de distribution de l'escitalopram serait bicompartimental. En général, on a retrouvé des concentrations élevées de citalopram (racémate) et de ses métabolites déméthylés dans les poumons, le foie et les reins, et des concentrations moins élevées dans le cœur et le cerveau. Le volume de distribution apparent du citalopram (racémate) variait entre 10 et 25 L/kg. De même, le volume de distribution apparent ($V_{d,\beta}/F$) de l'escitalopram après son administration par voie orale chez l'humain se situe entre environ 12 et 26 L/kg. Il a été démontré que le citalopram (racémate) et ses métabolites traversent la barrière placentaire et qu'ils sont excrétés en petites quantités dans le lait maternel chez la souris.

L'escitalopram se fixe aux protéines plasmatiques dans une faible proportion, 55 % en moyenne, par comparaison à 75 % en moyenne pour le citalopram (racémate). Tant chez la souris que chez le chien, les concentrations tissulaires du citalopram (racémate), la molécule mère, et de ses métabolites déméthylés ont augmenté parallèlement à la dose, mais pas nécessairement de façon

proportionnelle à la dose. Comparativement aux concentrations de la molécule mère, les concentrations des métabolites didéméthylés étaient plus élevées chez le chien que chez la souris, ce qui s'est traduit par des ratios plus faibles de citalopram/didéméthylcitalopram chez le chien, surtout au niveau du cœur et des reins.

MÉTABOLISME

Comme c'est le cas pour le citalopram (racémate), on présume que, sur le plan qualitatif, le métabolisme de l'escitalopram est le même chez les espèces animales que chez l'humain. Les métabolites déméthylés de l'escitalopram (*S*-DCT et *S*-DDCT) ont été mesurés chez le rat, le chien et l'humain. Il a été démontré que la déméthylation qualitative de l'escitalopram se fait via les isoenzymes 3A4, 2C19 et 2D6 du cytochrome P450. L'escitalopram et le *S*-DCT (métabolite principal chez l'humain et le rat) sont associés à une inhibition faible ou négligeable des isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2E1 et 3A4 du cytochrome P450. Le métabolite *S*-DDCT (métabolite principal chez le chien) inhibe modérément les isoenzymes 2C9 et 2C19 du cytochrome P450. Cependant, il est improbable que l'inhibition soit cliniquement importante en raison des faibles taux plasmatiques de *S*-DDCT obtenus en clinique chez l'humain. Inversement, les groupes azotés peuvent être oxydés pour former le métabolite N-oxydé. La désamination entraîne la formation d'un autre métabolite, l'acide propionique. La molécule mère et les métabolites sont excrétés en partie sous forme de glucuronides.

ÉLIMINATION

Chez le rat, après administration du ¹⁴C-citalopram par gavage oral, l'excrétion urinaire a atteint un maximum après 2 à 8 heures et l'excrétion fécale, après 8 à 24 heures. À une dose de 20 mg/kg, des quantités à peu près égales de la dose ont été excrétées dans les urines et les fèces, et environ 80 % de la dose a été récupérée au total. Lors des études de toxicité de 4 et de 13 semaines, la demi-vie d'élimination sérique apparente de l'escitalopram était généralement de courte durée : environ 0,8 à 5,5 heures chez le rat et environ 4 à 8 heures chez le chien. Chez le chien, cette augmentation apparente de la demi-vie d'élimination sous l'effet de doses croissantes s'explique probablement par une saturation du métabolisme du premier passage. Ces résultats s'apparentent à ceux que l'on a obtenus avec le citalopram (racémate). Des trois composés (escitalopram, *S*-DCT, *S*-DDCT), le métabolite *S*-DDCT est celui qui semble doté de la demi-vie d'élimination la plus longue (environ 8 à 36 heures) chez les animaux.

TOXICOCINÉTIQUE

Selon des études de 4 et de 13 semaines réalisées chez le rat, les paramètres pharmacocinétiques et toxicocinétiques de l'escitalopram observés lors de ces études semblent comparables après administration de l'escitalopram ou du citalopram (racémate). Les taux plasmatiques ont aussi été déterminés à partir de plusieurs études de toxicité. Le tableau ci-dessous résume les paramètres toxicocinétiques chez le rat à partir d'une étude de 13 semaines et les compare aux paramètres pharmacocinétiques chez l'humain.

Étude/ espèce	Dose d'ESC (mg/kg/jour) Voie orale	Sexe	C _{max} (nmol/L)	ASC _{0-t} (h \times nmol/L)	Ratio des valeurs de l'ASC chez l'animal et l'humain			
					10 mg/jour		20 mg/jour ³	
					C _{max}	ASC _{0-t}	C _{max}	ASC _{0-t}
ESCITALOPRAM								
13 sem. chez le rat (jour 90)	10	M	181	643	2,9x	0,6x	1,4x	0,3x
	40		1076	6552	17x	5,9x	8,2x	2,9x
	120 ¹		ind.	ind.	ind.	ind.	ind.	ind.
	10	F	775	1199	12x	1,1x	5,9x	0,5x
	40		1383	9165	22x	8,3x	11x	4,1x
	120 ¹		2066	19 609	33x	18x	16x	8,7x
doses multiples chez l'humain² (jour 24)	10 mg/jour	les deux	63	1109	-	-	-	-
	20 mg/jour ³		131	2250				

S-DCT								
13 sem. chez le rat (jour 90)	10	M	305	1094	13x	2,2x	6,9x	1,2x
	40		1383	17 843	58x	36x	31x	20x
	120 ¹		ind.	ind.	ind.	ind.	ind.	ind.
	10	F	302	739	13x	1,5x	6,9x	0,8x
	40		734	10 232	31x	21x	17x	12x
	120 ¹		1585	28 668	66x	59x	36x	32x
doses multiples chez l'humain² (jour 24)	10 mg/jour	les deux	24	489	-	-	-	-
	20 mg/jour ³		44	883				

S-DDCT								
13 sem. chez le rat (jour 90)	10	M	48	367	16x	6,1x	13x	5,0x
	<i>40</i>		<i>316</i>	<i>5123</i>	<i>105x</i>	<i>85x</i>	<i>85x</i>	<i>69x</i>
	120 ¹		ind.	ind.	ind.	ind.	ind.	ind.
	10	F	38	315	13x	5,3x	10x	4,3x
	<i>40</i>		<i>149</i>	<i>2510</i>	<i>50x</i>	<i>42x</i>	<i>40x</i>	<i>34x</i>
	120 ¹		395	8535	132x	142x	107x	115x
doses multiples chez l'humain ² (jour 24)	10 mg/jour	les deux	3,0	60	-	-	-	-
	20 mg/jour ³		3,7	74				
¹ La dose de 120 mg/kg/jour a été réduite à 100 mg/kg/jour chez les mâles le jour 13 et de nouveau chez les rats des deux sexes à 80 mg/kg/jour au cours de la semaine 6. ² n = 17 (10 mg) ou n = 16 (30 mg) ³ La dose de 20 mg/jour est évaluée d'après la moyenne des résultats obtenus à 10 et à 30 mg/jour. Les nombres en <i>italique</i> correspondent à la dose sans effet observé (40 mg/kg/jour) quant aux effets cardiaques. Ind. : indéterminé								

On a utilisé des marges d'innocuité atteignant environ 10 fois la dose thérapeutique maximale de la molécule mère et environ 30-140 fois la concentration des métabolites dans les divers tests de toxicité sur l'escitalopram. Les données indiquent que le métabolisme de l'escitalopram chez le rat est le plus semblable à celui chez l'humain. Chez le rat, le ratio *R/S* du citalopram et de ses métabolites, le DCT et le DDCT, est comparable à ce que l'on observe chez l'humain. Cependant, il existe certaines différences quantitatives entre l'humain et les animaux quant à la pharmacocinétique et au métabolisme du citalopram et de l'escitalopram. La différence la plus importante est le degré moindre du métabolisme de premier passage chez l'humain que chez les animaux, d'où des taux circulants de *S*-DCT et de *S*-DDCT proportionnellement plus faibles chez l'humain.

TOXICOLOGIE

Les études sur la toxicologie de l'escitalopram ont été réalisées chez une seule espèce, le rat. Cette espèce était considérée comme la plus appropriée du fait que son ratio *R/S* quant au citalopram et ses métabolites, le DCT et le DDCT, est comparable à celui que l'on observe chez l'humain. En outre, le rat a été utilisé comme modèle animal pour démontrer la stéréosélectivité de l'énantiomère lorsqu'on a évalué l'action pharmacologique de l'ISRS.

Des observations importantes découlant d'études sur la toxicologie du citalopram (racémate) chez le rat, la souris et le chien sont aussi décrites dans cette section.

TOXICITÉ AIGUË

Lorsqu'il a été administré par gavage, l'escitalopram à 500 mg/kg a causé la mort, la prostration et des tremblements, alors qu'il n'a eu aucun effet à 250 mg/kg. De même, le citalopram n'a pas eu d'effet à 250 mg/kg, mais les doses de 500 et de 1000 mg/kg ont toutes deux été associées à la mort de quelques animaux et à des signes cliniques similaires.

Lorsque l'escitalopram était injecté en bolus par voie intraveineuse, la dose de 22 mg/kg a donné lieu à des difficultés respiratoires dans un délai de 30 minutes, alors que la dose de 30 mg/kg a entraîné des convulsions et la mort de quelques animaux. Le citalopram administré à ces doses a eu des effets comparables.

TOXICITÉ DE DOSES SUBCHRONIQUES ET RÉPÉTÉES

Des études comparatives de 4 et de 13 semaines et de relativité à la suite d'une administration par voie orale ont été réalisées sur l'escitalopram et le citalopram (racémate) chez le rat. Une étude distincte de 60 jours a aussi utilisé le rat comme modèle.

Lors de l'étude de toxicité de 4 semaines, la dose maximale des deux médicaments (60 mg/kg/jour) a entraîné un léger ralentissement du gain pondéral, de légères modifications dans le fonctionnement du foie et une phospholipidose dans divers tissus. À la dose de 60 mg/kg/jour, les signes de phospholipidose étaient plus marqués chez les animaux qui recevaient le citalopram (racémate).

Lors de l'étude de toxicité de 13 semaines chez le rat, il a été démontré que les effets toxiques de l'escitalopram étaient comparables à ceux du citalopram. Les effets toxiques étaient notamment une hépatomégalie et une inflammation du myocarde à fortes doses, de même qu'une phospholipidose typique observée avec de nombreux médicaments amphophiles et cationiques. On a aussi observé des signes cliniques, dont un gain pondéral moindre, la sédation et les tremblements. La dose sans effet observé était d'environ 5 à 10 mg/kg/jour pour les deux composés.

Cardiotoxicité, y compris l'inflammation et l'insuffisance cardiaque congestive

Lors de l'étude de relativité, on a constaté que l'escitalopram (80 mg/kg/jour) et le citalopram (160 mg/kg/jour) entraînaient tous deux des signes de cardiotoxicité chez le rat, mais l'incidence était plus élevée chez les animaux qui recevaient l'escitalopram (2 animaux sur 20 vs 3 sur 40, respectivement).

Les altérations provoquées par les deux composés, qui étaient initialement et principalement de nature inflammatoire (myocardite), touchaient surtout le myocarde et les oreillettes et incluaient l'insuffisance cardiaque congestive.

La myocardite était d'envergure similaire chez les mâles et les femelles qui ont reçu l'escitalopram fortement dosé, mais l'apparition des lésions a semblé plus rapide chez les mâles que chez les femelles.

La cardiotoxicité semblait corrélée avec les pics plasmatiques plutôt qu'avec l'exposition systémique (ASC). Les pics plasmatiques aux doses sans effet étaient environ 8 fois plus élevés que les concentrations obtenues en clinique, alors que l'ASC de l'escitalopram n'était que 3-4 fois plus élevée que l'exposition obtenue en clinique. Ces résultats pourraient s'expliquer par l'effet sur les amines biogènes, qui se traduit par une diminution du débit coronarien et possiblement une ischémie. Cela dit, le mécanisme exact de la cardiotoxicité chez le rat n'est pas clair. Selon l'expérience clinique avec le citalopram (racémate) et les essais cliniques sur l'escitalopram, ces résultats ne semblent pas avoir de corrélat clinique.

Dégénérescence/atrophie rétiniennes chez le rat recevant le citalopram (racémate)

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

Convulsions et mort chez des chiens recevant le citalopram (racémate)

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

Les études ont démontré que : (1) La perfusion par voie i.v. de citalopram à 20 mg/kg entraînait des convulsions. À cette dose, les concentrations sanguines de citalopram atteignaient 1950 ng/mL. En présence de diazépam, également perfusé par voie i.v., on pouvait augmenter la dose de citalopram perfusé jusqu'à concurrence de 70 mg/kg (6800 ng/mL). (2) La perfusion par voie i.v. de didéméthylcitalopram dosé à 5-22 mg/kg a causé un allongement de l'intervalle QT. À la dose de 5 mg/kg correspondaient des concentrations sanguines de 300 ng/mL du métabolite. L'allongement de l'intervalle QT était proportionnel à la dose. (3) Lorsqu'on a perfusé simultanément 20 mg/kg de citalopram et 5 mg/kg de didéméthylcitalopram (en présence de diazépam pour éviter les convulsions), cinq chiens sur neuf sont morts d'une fibrillation ventriculaire. À ces doses correspondaient des concentrations plasmatiques de citalopram et de didéméthylcitalopram de 1950 ng/mL et de 300 ng/mL, respectivement.

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

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

En résumé, le profil d'innocuité de l'escitalopram est semblable à celui du citalopram (racémate), exception faite d'une incidence plus élevée d'inflammation cardiaque à des doses proportionnelles. De plus, l'utilisation clinique de l'escitalopram est étayée par une expérience clinique considérable sur l'innocuité des ISRS en général et du citalopram (racémate) en particulier.

Chez le rat, si l'on exclut la phospholipidose observée avec de nombreux médicaments amphophiles et cationiques, la dose sans effet observé est de 40 mg/kg/jour par voie orale. À cette dose, la C_{max} plasmatique d'escitalopram enregistrée pendant l'étude de 13 semaines chez le rat variait entre 1076 et 1383 nM, ce qui correspond à environ 8-11 fois l'exposition humaine de 131 nM après l'administration répétée de la dose maximale recommandée (20 mg/jour).

TOXICITÉ POUR LA REPRODUCTION

Lorsque le citalopram (racémate) a été administré par voie orale à 16 rats mâles et à 24 rates avant l'accouplement et la gestation, puis tout au long de ces périodes, à des doses de 16, 32, 48 et 72 mg/kg/jour, l'accouplement a diminué à toutes les doses tandis que la fertilité a diminué à partir de 32 mg/kg/jour. La durée de la gestation a été prolongée chez les animaux qui recevaient 48 mg/kg/jour.

On a évalué la toxicité pour la mère et le fœtus ainsi que la toxicité périnatale et postnatale de l'escitalopram chez le rat. Aux fins de comparaison, on a administré à certains animaux une forte dose de citalopram (racémate).

Lors des études sur la toxicité de l'escitalopram (56, 112 ou 150 mg/kg/jour) et du citalopram (racémate) (70 mg/kg/jour) pour le développement embryo-fœtal, menées chez des rates pendant l'organogenèse, on a observé des effets sur l'embryon et le fœtus (diminution du poids corporel fœtal et retard de l'ossification) uniquement à partir de 112 mg/kg/jour (environ ≥ 56 fois la dose maximale d'escitalopram recommandée chez l'humain [20 mg/jour] en fonction de la surface corporelle [mg/m^2]). On a noté des effets similaires chez les animaux traités par le citalopram (racémate). Ces doses étaient aussi toxiques pour la mère.

Lors d'une étude antérieure sur la toxicité du citalopram (racémate) pour le développement embryo-fœtal, on a observé des effets sur l'embryon et le fœtus – diminution de la croissance et de la survie des fœtus et incidence accrue d'anomalies fœtales (entre autres, des anomalies cardiovasculaires et osseuses ainsi que des retards de l'ossification) – à partir de 112 mg/kg/jour

(environ 18 fois la dose maximale de citalopram recommandée chez l'humain [60 mg/jour] en fonction de la surface corporelle [mg/m²]).

Dans une autre étude sur la toxicité du citalopram (racémate) (0,8, 3,2 ou 12,8 mg/kg/jour) pour le développement embryo-fœtal menée pendant l'organogenèse, mais cette fois chez des lapines, on n'a pas observé d'effet toxique sur le développement. La dose sans effet observé sur la mère et sur le développement était, respectivement, de 3,2 et de 12,8 mg/kg/jour.

Lorsque les rates recevaient par voie orale l'escitalopram (6, 12, 24 ou 48 mg/kg/jour) ou le citalopram (racémate) (12 ou 48 mg/kg/jour) pendant la gestation et tout au long du sevrage, les fortes doses ont été associées à une augmentation de la mortalité des petits au cours des 4 premiers jours et à des retards de croissance persistants pour la dose de 48 mg/kg/jour, et ce, pour les deux composés. Dans le cas du citalopram, la dose sans effet observé sur la mère et la fonction de reproduction était de 12 mg/kg/jour. Dans le cas de l'escitalopram, la dose sans effet observé et la dose sans effet nocif observé sur la mère et la fonction de reproduction se chiffraient à 24 mg/kg/jour, soit environ 12 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle (mg/m²).

POTENTIEL MUTAGÈNE

On a fait une batterie complète de tests in vitro et in vivo sur le citalopram (racémate). Le citalopram (racémate) n'a exercé aucune activité mutagène dans la plupart des tests in vitro (tests d'Ames dans des cultures de *Salmonella*; test d'aberration chromosomique dans des cultures de lymphocytes humains; test de mutation génique dans des cultures de cellules de lymphome de souris L5178Y) et des tests in vivo (test du micronoyau; synthèse d'ADN non programmée). Cependant, le citalopram (racémate) s'est révélé mutagène lors du test in vitro de mutation inverse bactérienne (test d'Ames) dans deux des cinq lignées bactériennes (*Salmonella* TA98 et TA1537) en l'absence d'activation métabolique. Le citalopram (racémate) s'est révélé clastogène lors du test in vitro sur des cellules pulmonaires de hamster chinois, en présence ou en l'absence d'activation métabolique.

CANCÉROGÉNÉCITÉ

Une série exhaustive de tests sur la cancérogénicité du citalopram (racémate) a été réalisée chez la souris et le rat. Le citalopram (racémate) n'a montré aucun signe de potentiel cancérogène chez la souris de lignée NMRI/BOM à des doses quotidiennes de 40 à 240 mg/kg (1,5 an) et chez le rat de lignée COBS WI à des doses quotidiennes de 8 à 80 mg/kg (2 ans), si ce n'est une incidence accrue de carcinomes au niveau de l'intestin grêle chez des rats recevant 8 et 24 mg/kg/jour de citalopram (racémate). Ces dernières doses correspondent à peu près, en mg/m², à une dose d'escitalopram 2 à 6 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain. Aucun effet similaire n'a été observé chez les rats qui recevaient 80 mg/kg/jour. D'après les mêmes critères que les critères cités précédemment, nous pouvons conclure que l'escitalopram n'est pas cancérogène.

FERTILITÉ MASCULINE

Des études chez l'animal ont montré qu'à des concentrations bien supérieures à celles que l'on

obtient chez l'humain, certains ISRS diminuaient l'indice de fertilité, l'indice de grossesse et le taux d'implantation et entraînaient des anomalies du sperme. Le citalopram s'est de plus révélé génotoxique pour des cellules germinales de souris aux doses recommandées chez l'humain après 4 semaines d'exposition chronique; plus précisément, il a été associé à un nombre accru de cassures de l'ADN du sperme, à des spermatoocytes de premier ordre aberrants et à des lésions oxydatives de l'ADN. Nous n'avons aucune donnée animale sur cet aspect pour l'escitalopram.

RÉFÉRENCES

1. Areberg J, Christophersen JS, Poulsen MN, et al. The pharmacokinetics of escitalopram in patients with hepatic impairment. *AAPS Journal* 2006; 8(1): E14-E19
2. Attia SM, Bakheet SA. Citalopram at the recommended human doses after long-term treatment is genotoxic for male germ cell. *Food and Chemical Toxicity*, 2013; 53: 281-285.
3. Baldwin DS, Nair N. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder. *Expert Rev Neurother* 2005; 5: 443-449.
4. Bielski RJ, Bose A, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and paroxetine in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2005; 17: 65-69.
5. Burke WJ, Gergel I, Bose, A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 331-336.
6. Chen F, Larsen MB, Neubauer HA, Sanchez C, Plenge P, Wiborg O. Characterization of an allosteric citalopram-binding site at the serotonin transporter. *J Neurochem* 2005a; 92: 21-28.
7. Chen F, Larsen MB, Sanchez C, Wiborg O. The S-enantiomer of R,S-citalopram, increases inhibitor binding to the human serotonin transporter by an allosteric mechanism. Comparison with other serotonin transporter inhibitors. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005b; 15: 193-198.
8. Dalgaard I, Larsen C. Metabolism and excretion of citalopram in man: identification of O-acyl and N-glucuronides. *Xenobiotica* 1999; 29:1033-1041.
9. Davidson JRT, Bose A, Korotzer A, Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. *Depress Anxiety* 2004; 19: 234-240.
10. Davidson JRT, Bose A, Wang Q. Safety and efficacy of escitalopram in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1441-1446.
11. Fineberg, NA, et al., Escitalopram prevents relapse of obsessive-compulsive disorder, *European Neuropsychopharmacology* (2007); 17: 430-439
12. Goodman WK, Bose A, Wang Q. Treatment of generalized anxiety disorder with escitalopram: Pooled results from double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord* 2005; 87: 161-167.

13. Herrlin K, Yasui-Furukori N, Tybring G, Widén J, Gustafsson LL, Bertilsson L. Metabolism of citalopram enantiomers in CYP2C19/CYP2D6 phenotyped panels of healthy Swedes. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 56(4): 415-421.
14. Hindmarch I, Kimber S, Cockle SM. Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: effects on cognitive function and psychomotor performance. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000; 15:305-318.
15. Hyttel J, Bogeso KP, Perregaard J, et al. The pharmacological effect of citalopram resides in the (S)-(+)-enantiomer. *J Neural Transm* 1992; 88(2):157-160.
16. Joffe P, Larsen FS, Pedersen V, et al. Single-dose pharmacokinetics of citalopram in patients with moderate renal insufficiency or hepatic cirrhosis compared with healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54:237-242.
17. Kerr JS, Hindmarch I. Citalopram and other antidepressants: comparative effects on cognitive function and psychomotor performance. *J Serotonin Res* 1996; 3:123-129.
18. Lader M, Melhuish A, Frcka G, et al. The effects of citalopram in single and repeated doses and with alcohol on physiological and psychological measures in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31:183-190.
19. Lepola UM, Loft H, Reines EH. Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *International Clinical Psychopharmacology* 2003; 18:211-217.
20. Luchini D, Morabito G, Centini, F. Case report of a fatal intoxication by citalopram. *Am J Forensic Med Pathol* 2005 26(4) 352-354.
21. Malling D, Poulsen MN, Sogaard B. The effect of cimetidine or omeprazole on the pharmacokinetics of escitalopram in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60:287-290.
22. Olesen OV, Linnet K. Studies on the stereoselective metabolism of citalopram by human liver microsomes and cDNA-expressed cytochrome P450 enzymes. *Pharmacology* 1999; 59:298-309.
23. Owens MJ, Knight DL, Nemeroff C. Second generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and r-fluoxetine. *Biol Psychiatry* 2001; 50(5) : 345-350.
24. Patris M, Bouchard JM, Bougerol T, et al. Citalopram versus fluoxetine: a double-blind, controlled, multicentre, phase III trial in patients with unipolar major depression treated in general practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11:129-136.

25. Pirker W, Asenbaum S, Kasper S, et al. β -Cit SPECT demonstrates blockade of 5HT-uptake sites by citalopram in the human brain *in vivo*. *J Neural Trans* 1995; 100:247-256.
26. Priskorn M, Sidhu JS, Larsen F, et al. Investigation of multiple dose citalopram on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of racemic warfarin. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44:199-202.
27. Rapaport M, Bose A, Zheng H. Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (1): 44-49.
28. Rampono J, Kristensen JH, Hackett LP, et al. Citalopram and demethylcitalopram in human milk; distribution, excretion and effects in breast fed infants. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50:263-268.
29. Rochat B, Amey M, Gillet M, et al. Identification of three cytochrome P450 Isozymes involved in N-demethylation of Citalopram in Human Liver Microsomes. *Pharmacogenetics* 1997; 7:1-10.
30. Rochat B, Kosel M, Boss G, et al. Stereoselective biotransformation of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram and its demethylated metabolites by monoamine oxidases in human liver. *Biochem Pharmacol* 1998; 56:15-23.
31. Sanchez C. Serotonergic mechanisms involved in the exploratory behaviour of mice in a fully automated two-compartment black and white text box. *Pharmacol Toxicol* 1995; 77(1):71-78.
32. Sanchez C, Mejer E. Behavioral profiles of SSRIs in animal models of depression, anxiety and aggression. Are they all alike? *Psychopharmacology* 1997; 129(3):197-205.
33. Sidhu J, Priskorn M, Poulsen M, et al. Steady-state pharmacokinetics of the enantiomers of citalopram and its metabolites in humans. *Chirality* 1997; 9:686-692.
34. Sindrup SH, Brosen K, Hansen MG, et al. Pharmacokinetics of Citalopram in relation to the sparteine and the mephenytoin oxidation polymorphisms. *Therapeutic Drug Monitoring* 1993; 15:11-17.
35. Stein DJ, Andersen HF, Goodman WK. Escitalopram for the treatment of GAD: Efficacy across different subgroups and outcomes. *Ann Clin Psychiatry* 2005; 17:71-75.
36. Stein DJ, Andersen EW, Tonnoir B, Fineberg N. Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: a randomized, placebo-controlled, paroxetine-referenced, fixed-dose, 24-week study. *Curr Med Res Opin* 2007; 23 (4):701-711.

37. Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Grassi JM, et al. Citalopram and desmethylcitalopram in vitro: Human cytochromes mediating transformation, and cytochrome inhibitory effects. *Biol Psychiatry* 1999; 46:839-849.
38. Wade A, Michael Lemming O, Bang Hedegaard K. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 95-102.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Cipralex®

Comprimés d'oxalate d'escitalopram

Ce dépliant – qui est la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente de Cipralex® au Canada – a été conçu expressément pour les consommateurs. Veuillez le lire avant de commencer à prendre Cipralex et conservez-le pendant votre traitement au cas où vous voudriez le relire. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents sur Cipralex. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Gardez toujours les médicaments hors de la portée des enfants.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit Cipralex pour soulager vos symptômes de dépression, d'anxiété, ou de trouble obsessionnel-compulsif. **Un traitement par ce type de médicament est des plus sûrs et des plus efficaces lorsqu'il y a une bonne communication avec le médecin traitant et que celui-ci sait vraiment comment vous vous sentez.**

Effets de ce médicament :

Cipralex est un antidépresseur qui fait partie d'une classe de médicaments appelés ISRS ou inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine.

On croit que Cipralex agit en augmentant le taux d'une substance chimique présente dans le cerveau appelée sérotonine (5-hydroxytryptamine). On considère que la perturbation du système sérotoninergique compte pour beaucoup dans l'apparition de la dépression et des maladies apparentées.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Ne prenez pas Cipralex en même temps que le pimozide.
- Ne prenez pas Cipralex si vous prenez actuellement ou avez pris récemment un antidépresseur de la classe des inhibiteurs de la monoamine oxydase (p. ex., sulfate de phénelzine, moclobémide).
- Vous ne devez pas prendre Cipralex si vous y êtes allergique ou si vous êtes allergique à l'un de ses ingrédients (voir la liste des ingrédients énumérés aux sections « Ingrédient médicinal » et « Ingrédients non médicinaux »).
- Cessez de prendre Cipralex et communiquez immédiatement avec votre médecin si vous manifestez une réaction allergique ou toute réaction indésirable grave.
- Ne prenez pas Cipralex si vous avez reçu un diagnostic de syndrome du QT long congénital.

Ingrédient médicinal :

Oxalate d'escitalopram

Ingrédients non médicinaux :

Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane (blanc E-171), hydroxypropyl méthyl cellulose, polyéthylène glycol 400, stéarate de magnésium, talc.

Formes posologiques :

Comprimés blancs de 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg en plaquettes alvéolées ou en bouteilles.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Cipralex n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

Apparition ou aggravation de problèmes émotifs ou comportementaux

Surtout au cours des premières semaines ou lorsqu'on ajuste la dose, un petit nombre de personnes prenant ces médicaments peuvent se sentir moins bien plutôt que mieux. Elles peuvent se sentir agitées, hostiles, anxieuses ou impulsives, ou avoir des idées suicidaires, d'automutilation ou de comportement agressif envers les autres : ces problèmes peuvent être nouveaux ou être déjà présents mais aggravés. Les idées et comportements suicidaires surviennent à n'importe quel âge, mais les patients de 18 à 24 ans sont probablement plus à risque. Si cela vous arrive ou arrive à la personne dont vous vous occupez, **consultez un médecin immédiatement.** L'étroite surveillance d'un médecin s'impose en pareil cas. **Ne prenez pas vous-même la décision d'arrêter de prendre votre médicament.**

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

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

Effets sur la grossesse et les nouveau-nés

Si vous prenez Cipralex et venez d'apprendre que vous êtes enceinte, informez-en immédiatement votre médecin. Si vous planifiez une grossesse, vous devriez également consulter votre médecin.

Complications possibles à la naissance (de la prise d'un antidépresseur de nouvelle génération, dont Cipralex) :

Après la commercialisation, quelques nouveau-nés dont la mère avait pris un ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) comme Cipralex ou un autre antidépresseur de

nouvelle génération pendant la grossesse ont eu des complications à la naissance qui ont nécessité une hospitalisation prolongée, un soutien respiratoire et une alimentation par gavage. Les symptômes signalés étaient les suivants : difficultés à s'alimenter et/ou à respirer, peau bleuâtre, crises convulsives, variation de la température corporelle, vomissements, faible taux de sucre dans le sang, tension ou relâchement excessif des muscles, réflexes vifs, tremblements, énervement, irritabilité, léthargie, somnolence, difficulté à dormir et pleurs constants. Dans la plupart des cas, l'antidépresseur de nouvelle génération avait été pris pendant le troisième trimestre de la grossesse. Ces symptômes témoignent d'un effet défavorable direct sur le bébé ou possiblement d'un syndrome de retrait causé par un arrêt soudain de l'exposition au médicament. En général, ces symptômes se résorbent au fil du temps. Cela dit, si votre bébé montre n'importe lequel de ces symptômes, communiquez avec votre médecin le plus tôt possible.

Hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAPP) et antidépresseurs de nouvelle génération :

La prise de médicaments comme Cipralax pendant la grossesse, surtout pendant les 3 derniers mois, peut augmenter le risque d'apparition d'une maladie pulmonaire grave chez le bébé, appelée *hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né* (HTAPPN). Cette maladie provoque, peu après la naissance, des difficultés respiratoires chez le nouveau-né qui, dès lors, respire rapidement et prend une teinte bleuâtre. Ces symptômes apparaissent généralement dans les 24 heures suivant la naissance. S'ils se manifestent, vous devez communiquer immédiatement avec votre médecin.

Si vous êtes enceinte et prenez un ISRS ou un autre antidépresseur de nouvelle génération, vous devriez discuter des risques et des avantages des diverses options de traitement qui s'offrent à vous avec votre médecin. Il est essentiel que vous NE cessiez PAS de prendre ces médicaments sans d'abord en parler à votre médecin.

Risque de fracture osseuse :

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

Glaucome à angle fermé :

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

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

Avant de prendre Cipralax, voici ce que vous devez dire à votre médecin :

- tous vos problèmes médicaux, y compris les problèmes cardiaques, les antécédents de crises épileptiques, le trouble bipolaire (psychose maniaco-dépressive), les maladies du foie ou du rein ou le diabète;
- antécédents personnels de troubles hémorragiques ou d'un faible taux de plaquettes;
- si vous avez des antécédents personnels ou familiaux d'allongement de l'intervalle QT/QTc;
- si vous avez des antécédents personnels d'évanouissements;
- si vous avez des antécédents familiaux de mort subite cardiaque à < 50 ans;
- si vous avez des antécédents personnels de déséquilibres électrolytiques (p. ex., faibles taux sanguins de potassium, de magnésium ou de calcium) ou de problèmes qui pourraient causer des déséquilibres électrolytiques (p. ex., vomissements, diarrhée, déshydratation);
- si vous avez des antécédents personnels d'un trouble alimentaire ou régime alimentaire strict;
- une fracture osseuse récente, l'ostéoporose ou les facteurs de risque d'ostéoporose;
- si vous êtes enceinte ou envisagez une grossesse, ou si vous allaitez;
- si vous recevez un traitement par électrochocs;
- tous les médicaments (sur ordonnance ou en vente libre) que vous prenez ou que vous avez pris au cours des 14 derniers jours, surtout les inhibiteurs de la monoamine oxydase, le pimozide, tout autre antidépresseur, les triptans (antimigraineux), le lithium, le tramadol ou des médicaments contenant du tryptophane;
- si vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament ou à l'un des ingrédients énumérés dans ce dépliant;
- vos habitudes de consommation d'alcool et/ou de drogues;
- les produits naturels ou à base d'herbes médicinales que vous prenez (p. ex., le millepertuis);
- si vous conduisez un véhicule ou effectuez des tâches dangereuses dans le cadre de votre travail.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas Cipralex si vous prenez ou avez pris récemment :

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

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

Autres médicaments susceptibles d'interagir avec Cipralex :

- Médicaments qui traitent les troubles du rythme cardiaque (antiarythmiques)
- Antipsychotiques
- Opioïdes contre la douleur
- Médicaments contre les infections
- Diurétiques (médicaments qui font uriner)
- Laxatifs (incluant les lavements)
- Autres ISRS (citalopram) ou tout autre antidépresseur (par exemple, l'imipramine ou la désipramine)
- Lithium
- Tryptophane
- Cimétidine
- Triptans (p. ex., sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan)
- Fluconazole
- Kétoconazole
- Itraconazole
- Citalopram (racémate) (Celexa®)
- Warfarine
- Oméprazole
- Toute plante médicinale comme le millepertuis
- Certains médicaments pouvant agir sur la coagulation sanguine et augmenter les saignements, tels que les anticoagulants oraux (p. ex., warfarine, dabigatran), l'acide acétylsalicylique (p. ex., Aspirin) et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex., ibuprofène).
- Certains médicaments visant à soulager la douleur, comme le fentanyl (employé en anesthésie ou pour atténuer la douleur chronique), le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine.
- Certains médicaments employés pour calmer la toux, comme le dextrométhorphan.

Évitez de consommer de l'alcool pendant le traitement par Cipralex.

Les médicaments de la même classe que Cipralex peuvent accroître le risque de saignement, comme les saignements de nez, les « bleus » et même les hémorragies mortelles. Ce risque est encore plus élevé si vous avez des antécédents de trouble de la

coagulation ou si vous prenez un médicament qui agit sur les plaquettes.

L'administration d'un ISRS chez un patient diabétique peut modifier le contrôle glycémique (hypoglycémie et hyperglycémie).

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

- Il est essentiel que vous suiviez les directives de votre médecin à la lettre lorsque vous prenez Cipralex.
- En général, le médecin prescrit 10 mg/jour, que vous devez prendre en une seule dose, de préférence à la même heure chaque jour. Si vous êtes une personne âgée, le médecin pourrait vous prescrire une dose plus faible. Cette dose peut être augmentée. Ne modifiez jamais votre dose de Cipralex ni celle d'une personne que vous aidez, sauf à la demande du médecin.
- Vous devez continuer de prendre Cipralex même si vous ne notez pas d'amélioration de votre état, car il peut s'écouler plusieurs semaines avant que le médicament n'agisse. L'amélioration peut être graduelle.
- Continuez de prendre Cipralex tant que votre médecin vous le recommande. N'arrêtez pas de prendre le médicament brusquement même si vous commencez à vous sentir mieux, à moins que votre médecin ne l'exige. Votre médecin pourrait vous recommander de continuer à prendre Cipralex pendant plusieurs mois. Continuez de suivre les directives de votre médecin.

Mode d'emploi

- Prenez la dose prescrite une fois par jour.
- Avalez le(s) comprimé(s) en entier avec de l'eau. Ne le(s) mâchez pas. Cipralex peut se prendre avec ou sans nourriture.

Surdose :

- Si, par accident, vous avez ingéré une trop grande quantité de Cipralex, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre centre antipoison régional ou le service des urgences de l'hôpital le plus près de chez vous, même si vous ne vous sentez pas malade. Si vous allez chez le médecin ou à l'hôpital, emportez votre provision de Cipralex avec vous. La prise d'une surdose peut entraîner, notamment, les signes suivants : étourdissements, tremblements, agitation, convulsions, coma, nausées, vomissements, changement du rythme cardiaque, baisse de la tension artérielle et crises convulsives.

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

Dose oubliée :

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

QUE FAIRE EN CAS D'EFFETS SECONDAIRES

- Cipralex peut entraîner des effets indésirables (effets secondaires). Voici la liste des effets indésirables possibles : nausées, transpiration excessive, diarrhée, fatigue, fièvre, constipation, congestion nasale ou écoulement nasal, problèmes de sommeil, perte d'appétit, augmentation de l'appétit, prise de poids, diminution du désir sexuel, diminution de la capacité à atteindre l'orgasme, dysfonction érectile, anxiété, agitation, rêves anormaux, difficultés à s'endormir, envie de dormir, bâillements, tremblements, picotements, étourdissements, sécheresse de la bouche, brûlures d'estomac, douleurs musculaires et articulaires, douleurs à l'estomac et changement de la fréquence cardiaque.
- Communiquez avec votre médecin avant de mettre fin à votre traitement par Cipralex ou d'en réduire la dose. Divers symptômes (par exemple, étourdissements, rêves inhabituels, sensation de chocs électriques, agitation, anxiété, indifférence émotionnelle, difficultés de concentration, maux de tête, migraines, tremblements, nausées, vomissements, transpiration ou autres symptômes) peuvent survenir à l'arrêt du traitement ou après une diminution de la dose d'escitalopram. Ces symptômes peuvent aussi se produire si vous oubliez de prendre une dose. En général, ils disparaissent sans traitement. Prévenez votre médecin immédiatement si vous avez ces symptômes ou tout autre symptôme. Votre médecin pourrait alors ajuster la posologie d'escitalopram afin d'atténuer vos symptômes.
- Souvent, les effets indésirables sont d'intensité légère et disparaissent après quelques jours. S'ils sont inconfortables ou s'ils persistent, ou si vous éprouvez d'autres réactions défavorables inhabituelles pendant votre traitement par Cipralex, consultez votre médecin.
- En général, Cipralex ne modifie aucunement votre capacité à vaquer à vos activités quotidiennes habituelles. Cependant, il est préférable de ne pas conduire de voiture ni de faire fonctionner de l'équipement lourd tant que vous n'avez pas la certitude que la prise de Cipralex n'entraîne pas d'effets négatifs sur vous.

Symptôme / effet	Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien		Consultez un médecin de toute urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquents	Faible taux de plaquettes : Ecchymoses (bleus) ou saignements inhabituels de la peau ou d'autres régions		√
	Hallucinations : Visions ou sons étranges		√
	Incapacité d'uriner		√
	Manie : Hyperactivité du comportement et des pensées		√
	Modification du contrôle du sucre sanguin chez les patients diabétiques : Diminution du taux de sucre dans le sang (symptômes : étourdissements, manque d'énergie, envie de dormir, maux de tête, tremblement ou transpiration) ou augmentation du taux de sucre dans le sang (symptômes : plus grande soif, envie d'uriner plus fréquente, faiblesse, confusion, haleine fruitée)		√
	Mouvements incontrôlables du corps ou du visage		√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien		Consultez un médecin de toute urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
			√
Réactions allergiques : Rougeur, urticaire, démangeaisons, enflure des lèvres, du visage, de la langue, de la gorge, difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflement, éruptions cutanées, ampoules, plaies ou douleurs au niveau de la bouche ou des yeux			√
		√	
Réactions allergiques : Éruptions cutanées seulement, urticaire seulement		√	
Rares		√	
Faible taux de sodium dans le sang : Symptômes de fatigue, faiblesse, confusion s'accompagnant de douleur, raideur ou incoordination musculaires		√	
Glaucome : Douleur oculaire, changements visuels, enflure ou rougeur des yeux ou du pourtour des yeux			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien		Consultez un médecin de toute urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
			√
	Syndrome sérotoninergique : Combinaison de l'ensemble ou d'une partie des symptômes suivants: agitation, confusion, tremblements, secousse musculaire, fièvre		√
Très rares	Crises convulsives : Perte de conscience s'accompagnant de tremblements incontrôlables		√
	Trouble du foie : Symptômes comprenant nausées, vomissements, perte d'appétit s'accompagnant de démangeaisons, jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées		√
	Saignements gastrointestinaux: Vomissements de sang ou sang dans les selles		√
Voir la section Mises en garde et précautions	Akathisie : Sensation d'agitation et incapacité de rester assis ou debout sans bouger	√	
	Apparition ou aggravation de problèmes émotifs ou comportementaux	√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien		Consultez un médecin de toute urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue	Fréquence ou rythme cardiaque anormal(e), palpitations, évanouissement		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous avez un effet secondaire inattendu, quel qu'il soit, pendant que vous prenez ce médicament, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Comme tout autre médicament, Cipralex doit être gardé hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez vos comprimés de Cipralex à la température ambiante (15 à 30 °C), dans un endroit sec, et assurez-vous que le flacon est fermé hermétiquement.
- Vous verrez une date de péremption sur l'étiquette. Passé cette date, ne prenez pas votre médicament.
- Si votre médecin vous demande de mettre fin à votre traitement, vous devriez retourner les comprimés restants au pharmacien, à moins que votre médecin ne vous recommande de garder les comprimés à domicile.

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

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

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

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste, au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

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

NOTE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Pour des questions ou problèmes et pour trouver la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé visitez le site <http://www.lundbeck.ca> ou communiquez avec le promoteur, Lundbeck Canada Inc., au 1-800-586-2325.

Licencié/Distributeur :
Lundbeck Canada Inc.
2600 Alfred-Nobel
Suite 400
St-Laurent, QC
H4S 0A9 Canada

Lundbeck Canada Inc. a rédigé ce dépliant.
Dernière révision : 15 Juin 2018