

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION :

ESTONYL® 10 mg, comprimé pelliculé sécable.

2. COMPOSITION :

Escitalopram 10 mg.

Sous forme d'oxalate d'escitalopram.

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Excipients :

- Croscarmellose de sodium.
- Cellulose microcristalline, (PH 102).
- Silice colloidale anhydre.
- Stéarate de magnésium.
- Vivacot PA-1P-100.
- Talc.

3. FORME PHARMACEUTIQUE :

Comprimé pelliculé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES :

4.1. Indications thérapeutiques :

Traitements des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

Traitements du trouble panique avec ou sans agoraphobie.

Traitements du trouble « anxiété sociale » (phobie sociale).

Traitements du trouble anxiété généralisée.

Traitements des troubles obsessionnels compulsifs.

4.2. Posologie et mode d'administration :

Posologie et mode d'administration :

La sécurité à des posologies supérieures à 20 mg par jour n'a pas été démontrée.

ESTONYL® est administré en une seule prise journalière pendant les repas ou à distance de ceux-ci.

Episodes dépressifs majeurs :

La posologie usuelle est de 10 mg par jour. En fonction de la réponse thérapeutique individuelle, la posologie pourra être augmentée jusqu'à 20 mg par jour, posologie maximale.

Généralement, l'effet antidépresseur est obtenu après 2 à 4 semaines de traitement. Après la disparition des symptômes, la poursuite du traitement pendant au moins 6 mois est nécessaire à la consolidation de l'effet thérapeutique.

Trouble panique avec ou sans agoraphobie :

Une posologie initiale de 5 mg par jour est recommandée au cours de la première semaine de traitement, avant une augmentation à 10 mg par jour. En fonction de la réponse thérapeutique individuelle, la posologie pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour. L'efficacité maximale est atteinte après environ 3 mois de traitement. Le traitement devra être poursuivi plusieurs mois.

Trouble anxiété sociale :

La posologie usuelle est de 10 mg par jour. Deux à quatre semaines sont généralement nécessaires pour obtenir un soulagement des symptômes. Par la suite, en fonction de la réponse thérapeutique individuelle, la dose pourra être réduite à 5 mg par jour ou augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour.

Le trouble anxiété sociale est une pathologie d'évolution chronique, et la poursuite du traitement pendant douze semaines est recommandée pour renforcer la réponse thérapeutique. Un traitement prolongé de patients répondeurs a été étudié sur 6 mois et peut être envisagé au cas par cas pour prévenir les rechutes ; le bénéfice du traitement devra être ré-évalué à intervalles réguliers.

La terminologie "trouble anxiété sociale" est bien définie et correspond à une pathologie précise, qui doit être distinguée d'une simple timidité excessive. Le traitement médicamenteux n'est indiqué que si ce trouble perturbe de façon importante les activités sociales ou professionnelles.

La place relative de ce traitement par rapport à la thérapie cognitive et comportementale n'a pas été évaluée. Le traitement médicamenteux fait partie de la stratégie thérapeutique générale.

Anxiété généralisée :

La posologie initiale est de 10 mg en une prise par jour. En fonction de la réponse thérapeutique individuelle, la posologie pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour.

Le traitement au long cours des patients répondeurs à la posologie de 20 mg par jour a été étudié pendant au moins 6 mois. Le bénéfice du traitement et la posologie doivent être ré-évalués à intervalles réguliers.

Troubles obsessionnels compulsifs :

La posologie initiale est de 10 mg par jour. En fonction de la réponse thérapeutique individuelle, la posologie pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour. Les TOC constituant une pathologie d'évolution chronique, les patients doivent être traités pendant une période suffisante pour assurer la disparition des symptômes.

Le bénéfice du traitement et la posologie devront être ré-évalués à intervalles réguliers.

Personnes âgées de plus de 65 ans :

La posologie initiale est de 5 mg par jour. Cette dose peut être augmentée à 10 mg par jour en fonction de la réponse individuelle du patient. L'efficacité de ESTONYL® dans le trouble anxiété sociale n'a pas été étudiée chez les sujets âgés.

Enfant et adolescent (< 18 ans) :

L'escitalopram est déconseillé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Insuffisance rénale :

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

Insuffisance hépatique :

Une posologie initiale de 5 mg par jour est recommandée pendant les deux premières semaines de traitement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En fonction de la réponse thérapeutique individuelle, la posologie pourra être augmentée à 10 mg par jour. La vigilance est de mise chez les patients présentant une fonction hépatique sévèrement réduite et l'augmentation posologique sera particulièrement prudente.

Métaboliseurs lents du CYP2C19 :

Chez les patients connus comme étant des métaboliseurs lents de l'isoenzyme CYP2C19, une posologie initiale de 5 mg par jour est recommandée pendant les deux premières semaines de traitement. En fonction de la réponse thérapeutique individuelle, la posologie pourra être augmentée à 10 mg par jour.

Symptômes observés lors de l'arrêt du traitement :

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

4.3. Contre-indications :

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

L'association à un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectif et irréversible est contre-indiquée en raison du risque de syndrome sérotoninergique avec agitation, tremblements, hyperthermie, etc....

L'association de l'escitalopram à des inhibiteurs de la MAO-A réversibles (ex : moclobémide) ou à un inhibiteur de la MAO non sélectif et réversible, le linézolide, est contre-indiquée du fait du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique.

L'escitalopram est contre-indiqué chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT.

L'escitalopram est contre-indiqué en association avec d'autres médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Ces mises en garde et précautions d'emploi s'appliquent à la classe thérapeutique des ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine).

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

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

Anxiété paradoxale :

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

Convulsions :

ESTONYL® doit être interrompu si le patient présente des convulsions pour la première fois ou si la fréquence des convulsions augmente (pour les patients chez qui une épilepsie a été diagnostiquée précédemment). Les ISRS doivent être évités chez les patients présentant une épilepsie instable. En cas d'épilepsie contrôlée, une surveillance étroite des patients est recommandée.

Episodes maniaques :

Les ISRS doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'épisodes maniaques ou d'hypomanie. Les ISRS doivent être interrompus en cas d'accès maniaque.

Diabète :

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

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique :

La dépression est associée à un risque accru de pensées suicidaires, d'auto-agressivité et de suicide (événements liés au suicide). Ce risque persiste jusqu'à l'apparition d'une rémission significative. Comme l'amélioration peut ne pas apparaître au cours des toutes premières semaines ou plus de traitement, les patients doivent être surveillés étroitement jusqu'à ce qu'une telle amélioration apparaisse. L'expérience clinique générale laisse penser que le risque de suicide peut augmenter au cours des premières périodes du rétablissement.

Les autres troubles psychiatriques pour lesquels ESTONYL® est prescrit peuvent aussi être associés à un risque accru d'événements liés au suicide. De plus, ces troubles peuvent coexister avec un épisode dépressif majeur. Les précautions observées pendant le traitement

des patients présentant un épisode dépressif majeur doivent donc également être appliquées aux patients traités pour d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose.

Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

Akathisie/impatience psychomotrice :

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

Hyponatrémie :

De rares cas d'hyponatrémie, probablement dus à une sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) ont été décrits avec les ISRS. Cette hyponatrémie disparaît généralement à l'arrêt du traitement. La prudence est recommandée chez les patients à risque tels que les personnes âgées, les patients présentant une cirrhose ou en cas d'association avec d'autres médicaments hyponatrémiants.

Hémorragie :

Des troubles hémorragiques cutanés, tels qu'ecchymoses et purpura, ont été décrits avec les ISRS. La prudence est recommandée en particulier chez les patients traités par des anticoagulants oraux ou des médicaments connus pour altérer la fonction plaquettaire (par exemple, parmi les antipsychotiques : les atypiques ou les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'acide acétylsalicylique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la ticlopidine, le dipyridamole) et chez les patients dont la tendance aux hémorragies est connue.

E.C.T (électroconvulsivothérapie) :

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

Syndrome sérotoninergique :

La prudence est recommandée si l'escitalopram est associé à des médicaments sérotoninergiques tels que le sumatriptan ou autres triptans, le tramadol et le tryptophane. De rares cas de syndrome sérotoninergique ont été décrits chez des patients associant un traitement avec des ISRS et des médicaments sérotoninergiques. Des symptômes tels qu'une agitation, des tremblements, des myoclonies et une hyperthermie peuvent indiquer la survenue d'un tel syndrome. Dans ce cas, cette association doit être immédiatement interrompue et un traitement symptomatique instauré.

Millepertuis :

La prise concomitante de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables.

Symptômes observés lors de l'arrêt du traitement :

L'apparition de symptômes de sevrage lors de l'arrêt du traitement est fréquente, particulièrement si l'arrêt est brutal. Dans les études cliniques, les effets indésirables rencontrés lors de l'arrêt du traitement surviennent chez environ 25 % des patients traités par escitalopram et 15 % des patients sous placebo.

Le risque de survenue de symptômes liés à l'arrêt du traitement peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée du traitement, la posologie et l'importance relative de la diminution de dose.

Les réactions les plus souvent rapportées sont les suivantes : sensations vertigineuses, perturbations sensorielles (incluant paresthésies et sensations de choc électrique), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels.

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

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

Coronaropathie :

En raison d'une expérience clinique limitée, la prudence est recommandée chez les patients présentant une coronaropathie.

Allongement de l'intervalle QT:

Il a été montré que l'escitalopram induit un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointes, ont été rapportés depuis la commercialisation, en particulier chez les femmes et les patients présentant une hypokaliémie, un allongement de l'intervalle QT préexistant ou d'autres pathologies cardiaques.

La prudence est recommandée chez les patients présentant une bradycardie significative, un infarctus aigu du myocarde récent ou souffrant d'insuffisance cardiaque non équilibrée.

Des anomalies électrolytiques telles qu'une hypokaliémie ou une hypomagnésémie augmentent le risque d'arythmie et doivent être corrigées avant de débuter tout traitement par l'escitalopram.

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

Si des signes d'arythmie cardiaque apparaissent pendant le traitement par l'escitalopram, celui-ci doit être arrêté et un ECG doit être effectué.

Glaucome à angle fermé :

Les ISRS dont l'escitalopram peuvent avoir un effet sur le diamètre de la pupille, entraînant une mydriase. Cet effet mydriatique peut réduire l'angle de l'œil, conduisant à une augmentation de la pression intra-oculaire et à un risque de glaucome à angle fermé, en particulier chez les patients prédisposés. L'escitalopram doit donc être utilisé avec précaution chez les patients ayant un glaucome à angle fermé ou des antécédents de glaucome.

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

INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES :

Associations contre-indiquées :

+ IMAO non sélectifs et irréversibles :

Des cas de réactions sévères ont été rapportés chez des patients traités par un ISRS en association avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectif et irréversible ou chez des patients ayant récemment interrompu un traitement par ISRS et ayant débuté un traitement par un tel IMAO. Dans quelques cas, les patients ont présenté un syndrome sérotoninergique.

L'escitalopram est contre-indiqué en association avec un IMAO non sélectif et irréversible. Un traitement par escitalopram doit commencer au moins 14 jours après l'arrêt d'un IMAO.

irréversible. Au moins 7 jours doivent s'écouler entre la fin d'un traitement par escitalopram et le début d'un traitement par IMAO non sélectif et irréversible.

+ Inhibiteur de la MAO-A sélectif et réversible (moclobémide) :

L'association de l'escitalopram avec un inhibiteur de la MAO-A tel que le moclobémide est contre-indiquée du fait du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.3). En cas de nécessité absolue, le traitement peut être initié à la posologie minimale recommandée, et la surveillance clinique doit être renforcée.

+ Inhibiteur de la MAO non sélectif et réversible (linézolide) :

L'antibiotique linézolide est un inhibiteur de la MAO non sélectif et réversible et ne doit pas être administré aux patients traités par escitalopram. En cas de nécessité absolue, il doit être administré à la posologie minimale et sous surveillance clinique étroite.

+ Inhibiteur de la MAO-B sélectif et irréversible (sélégiline) :

En cas d'association avec la sélégiline (inhibiteur de la MAO-B irréversible), la prudence est recommandée du fait d'un risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique. Des doses de sélégiline allant jusqu'à 10 mg par jour ont été administrées en toute sécurité en association avec le citalopram racémique.

+ Allongement de l'intervalle QT :

Aucune étude pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'escitalopram associé à des traitements allongeant l'intervalle QT n'a été réalisée. Un effet cumulatif de l'escitalopram et de ces traitements ne peut pas être exclu. Par conséquent, l'administration concomitante d'escitalopram et de traitements allongeant l'intervalle QT, tels que les anti-arythmiques de classe IA et III, les antipsychotiques (exemple : dérivés de phénotiazine, pimozide, halopéridol), les antidépresseurs tricycliques, certains agents anti-microbiens (exemple : sparfloxacine, moxifloxacine, érythromycine IV, pentamidine, traitements anti-paludiques en particulier l'halofantrine), certains anti-histaminiques (astémizole, mizolastine), est contre-indiquée.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Médicaments sérotoninergiques :

L'association avec des médicaments sérotoninergiques (ex : tramadol, sumatriptan et autres triptans) peut conduire à un syndrome sérotoninergique.

+ Médicaments abaissant le seuil épileptogène :

Les ISRS peuvent abaisser le seuil épileptogène. La prudence est recommandée lors de l'association à d'autres médicaments pouvant abaisser le seuil épileptogène (ex : antidépresseurs (tricycliques, ISRS), neuroleptiques (phénothiazines, thioxanthènes et butyrophénones), melfloquine, bupropion et tramadol).

+ Lithium, tryptophane :

Une potentialisation des effets a été rapportée lors de l'administration concomitante d'ISRS et de lithium ou tryptophane, justifiant des précautions d'emploi lors de telles associations.

+ Millepertuis :

La prise concomitante de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut entraîner une augmentation de l'incidence des effets indésirables.

+ Hémorragie :

Les effets des anticoagulants oraux peuvent être altérés lors d'une association avec l'escitalopram. Les tests de la coagulation chez les patients traités avec des anticoagulants oraux doivent être soigneusement contrôlés, en particulier lors du début et de l'arrêt du traitement par escitalopram.

L'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) peut augmenter le risque de saignements.

+ Alcool :

Aucune interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique n'est attendue entre l'escitalopram et l'alcool. Néanmoins, comme avec les autres psychotropes, l'association avec l'alcool est déconseillée.

+ Médicaments induisant une hypokaliémie/hypomagnésémie :

La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante de médicaments qui induisent une hypokaliémie/hypomagnésémie, car ces anomalies augmentent le risque d'arythmies malignes.

INTERACTIONS PHARMACOCINETIQUES :

Effets des autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'escitalopram :

Le métabolisme de l'escitalopram implique essentiellement la voie de l'isoenzyme CYP2C19. Dans une moindre mesure, les isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6 peuvent également y contribuer. Le S-DCT (escitalopram déméthylé), métabolite majeur, semble être partiellement catabolisé par l'isoenzyme CYP2D6.

L'administration concomitante d'escitalopram et d'oméprazole (inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19) à la posologie de 30 mg une fois par jour, a entraîné une augmentation modérée (d'environ 50 %) des concentrations plasmatiques de l'escitalopram.

L'administration concomitante d'escitalopram avec de la cimétidine (inhibiteur enzymatique non spécifique moyennement puissant) à la posologie de 400 mg deux fois par jour, a montré une augmentation modérée (d'environ 70 %) des concentrations plasmatiques de l'escitalopram. La prudence est recommandée lorsque l'escitalopram est administré en association avec la cimétidine. Une adaptation posologique peut être nécessaire.

La prudence est donc recommandée en cas d'association avec des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2C19 (ex : oméprazole, esoméprazole, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidine) ou la cimétidine. Une diminution de la posologie de l'escitalopram peut s'avérer nécessaire en fonction du suivi des effets indésirables au cours du traitement concomitant.

Effets de l'escitalopram sur la pharmacocinétique des autres médicaments :

L'escitalopram est un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2D6. La prudence est recommandée lors de l'association avec des médicaments principalement métabolisés par cette isoenzyme et dont la marge thérapeutique est étroite comme le flécaïnide, la propafénone et le métaprolol (quand il est utilisé dans les infarctus du myocarde), ou certains médicaments du SNC principalement métabolisés par le CYP2D6 comme les antidépresseurs tels que la désipramine, la clomipramine et la nortriptyline ou les antipsychotiques comme la rispéridone, la thioridazine et l'halopéridol. Une adaptation de la posologie peut être justifiée. L'association avec la désipramine ou le métaprolol multiplie par deux la concentration plasmatique de ces 2 substrats du CYP2D6.

Des études *in vitro* ont montré que l'escitalopram pouvait également entraîner une faible inhibition du CYP2C19. La prudence est recommandée lors de l'association avec des médicaments métabolisés par le CYP2C19.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement :

Grossesse :

Les données cliniques relatives aux expositions à l'escitalopram durant la grossesse sont limitées.

Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction.

ESTONYL® ne devra donc être prescrit au cours de la grossesse qu'en cas de nécessité clairement établie et seulement après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque. Le nouveau-né doit être surveillé si la mère a poursuivi ESTONYL® en fin de grossesse, particulièrement pendant le troisième trimestre. Un arrêt brutal du traitement doit être évité pendant la grossesse.

Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né après prise maternelle d'ISRS/IRSN en fin de grossesse: détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, difficultés à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, trémulations, irritabilité, léthargie, pleurs persistants, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes peuvent être dus à des effets sérotoninergiques ou être liés à l'arrêt du traitement. Dans la majorité des situations, les complications débutent immédiatement ou très rapidement (<24 heures) après la naissance. Des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAP) du nouveau-né. Le risque observé a été d'environ 5 cas pour 1000 grossesses. Dans la population générale, le risque d'HTAP est de 1 à 2 cas pour 1000 grossesses.

Allaitements :

Il est à prévoir une excrétion de l'escitalopram dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement.

Fertilité :

Des données chez l'animal ont montré que le citalopram pourrait affecter la qualité du sperme.

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

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

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

Bien que l'escitalopram n'ait pas montré d'altération des fonctions cognitives et psychomotrices, il peut, comme tout produit psychotrope, altérer le jugement ou les capacités. Le patient doit donc être mis en garde contre le risque potentiel d'altération de son aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables :

Les effets indésirables sont surtout notés durant la première ou la seconde semaine du traitement et s'estompent habituellement par la suite en intensité et en fréquence.

Liste tabulée des effets indésirables.

Les effets indésirables connus pour la classe des ISRS et également rapportés pour l'escitalopram dans des études contrôlées versus placebo ou rapportés spontanément depuis la commercialisation, sont listés ci-dessous par classe système-organes et selon leur fréquence.

Les fréquences sont issues des études cliniques ; elles n'ont pas été corrigées comparativement au placebo.

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

	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Rare	Réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Fréquence indéterminée	Sécrétion inappropriée d'ADH
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Perte d'appétit ou augmentation de l'appétit, prise de poids
	Peu fréquent	Perte de poids
	Fréquence indéterminée	Hyponatrémie, anorexie ¹

Affections psychiatriques	Fréquent	Anxiété, impatiences, rêves anormaux, Baisse de la libido Chez la femme : anorgasmie
	Peu fréquent	Bruxisme, agitation, nervosité, attaques de panique, état confusionnel
	Rare	Agressivité, dépersonnalisation, hallucinations
	Fréquence indéterminée	Manie, idées suicidaires, comportement suicidaire ²
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Insomnie, somnolence, sensations vertigineuses, paresthésies, tremblements
	Peu fréquent	Dysgueusie, troubles du sommeil, syncope
	Rare	Syndrome sérotoninergique
	Fréquence indéterminée	Dyskinésies, mouvements anormaux, convulsions, agitation psychomotrice/akathisie ¹
Affections oculaires	Peu fréquent	Mydriase, troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	Peu fréquent	Tachycardie
	Rare	Bradycardie
	Fréquence indéterminée	Allongement de l'intervalle QT, arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointes
Affections vasculaires	Fréquence indéterminée	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Sinusite, bâillements
	Peu fréquent	Epistaxis
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Diarrhées, constipation, vomissements, bouche sèche
	Peu fréquent	Hémorragies gastro-intestinales (incluant des rectorragies)
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée	Hépatite, Anomalie du bilan hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Hypersudation
	Peu fréquent	Urticaire, alopécie, éruption cutanée, prurit
	Fréquence indéterminée	Ecchymoses, angioédèmes
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Arthralgies, myalgies
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée	Rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Chez l'homme : troubles de l'éjaculation, impuissance
	Peu fréquent	Chez la femme : métrorragie ménorragie
	Fréquence indéterminée	Galactorrhée Chez l'homme : priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue, fièvre
	Peu fréquent	Œdème

¹ Ces effets indésirables ont été rapportés pour la classe thérapeutique des ISRS.

² Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par escitalopram ou peu après son arrêt.

Allongement de l'intervalle QT :

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

Effets de classe :

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

Symptômes observés lors de l'arrêt du traitement :

L'arrêt du traitement par ISRS/IRSNa (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à la survenue de symptômes liés à cet arrêt. Les réactions les plus fréquemment rapportées sont les suivantes : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies et sensations de choc électrique), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels. Généralement, ces événements sont d'intensité légère à modérée et sont spontanément résolutifs, néanmoins, ils peuvent être d'intensité sévère et/ou se prolonger chez certains patients.

Il est donc conseillé lorsqu'un traitement par escitalopram n'est plus nécessaire, de diminuer progressivement les doses.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

4.9. Surdosage :

Toxicité :

Les données cliniques sur le surdosage en escitalopram sont limitées et comprennent souvent un surdosage concomitant en plusieurs médicaments. Dans la majorité des cas, peu de symptômes ont été rapportés voire aucun. Des cas mortels de surdosage en escitalopram ont rarement été rapportés avec l'escitalopram seul ; la majorité des cas comprenait un surdosage concomitant en plusieurs médicaments. Des doses d'escitalopram seul comprises entre 400 et 800 mg ont été prises sans qu'aucun symptôme sévère n'apparaisse.

Symptômes :

Les symptômes rapportés en cas de surdosage avec l'escitalopram concernent principalement le système nerveux central (allant de sensations vertigineuses, tremblements et agitation, à de rares cas de syndrome sérotoninergique, convulsions et coma), le système gastro-intestinal (nausées/vomissements) et le système cardiovasculaire (hypotension, tachycardie, allongement de l'intervalle QT et arythmie) et l'équilibre hydro-électrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie).

Traitements :

Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'escitalopram. Une ventilation et une oxygénation adéquates du patient doivent être instaurées. Le lavage gastrique et l'administration de charbon activé doivent être envisagés. Le lavage gastrique doit être effectué dès que possible après ingestion du médicament. La surveillance médicale portera sur les constantes vitales et sur la fonction cardiaque.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

5.1. Propriétés pharmacodynamiques :

Classe pharmaco-thérapeutique : ANTIDEPRESSEUR / INHIBITEUR SELECTIF DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE :

Code ATC : N 06 AB 10.

Mécanisme d'action :

L'escitalopram est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (5-HT) ayant une haute affinité pour le site de liaison principal. Il se lie également à un site allostérique sur le transporteur de la sérotonine, avec une affinité 1000 fois plus faible.

L'escitalopram n'a pas ou peu d'affinité pour un certain nombre de récepteurs incluant les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminergiques D₁ et D₂, α₁-, α₂- et β-adrénergiques, histaminergiques H₁, cholinergiques (muscariniques) et pour les récepteurs aux benzodiazépines et aux opiacés.

L'inhibition de la recapture de la 5-HT est le seul mécanisme d'action probable expliquant les propriétés pharmacologiques et cliniques de l'escitalopram.

Effets pharmacodynamiques :

Dans une étude en double aveugle de l'ECG, contrôlée versus placebo, chez des sujets sains, la variation moyenne du QTc (en utilisant la formule de correction de Fridericia) par rapport à

la valeur initiale et versus placebo a été de 4,3 msec (IC 90 % : 2,2 ; 6,4) à la posologie de 10 mg/jour et de 10,7 msec (IC 90 % : 8,6 ; 12,8) à la dose suprathérapeutique de 30 mg/jour.

Efficacité clinique :

Episodes dépressifs majeurs :

L'escitalopram a montré son efficacité dans le traitement aigu des épisodes dépressifs majeurs dans 3 des 4 études à court terme (8 semaines) en double aveugle, versus placebo. Dans une étude de prévention des rechutes à long terme, 274 patients qui avaient répondu pendant une phase initiale de traitement de 8 semaines en ouvert avec de l'escitalopram à 10 ou 20 mg par jour, ont été randomisés pour poursuivre le traitement avec de l'escitalopram à la même posologie ou du placebo, pour une durée allant jusqu'à 36 semaines.

Dans cette étude, les patients ayant reçu de l'escitalopram pendant 36 semaines présentaient un délai avant rechute significativement plus long que ceux ayant reçu le placebo.

Trouble anxiété sociale

Dans le trouble anxiété sociale, l'escitalopram s'est montré efficace à la fois dans 3 études à court terme (12 semaines) et dans une étude de prévention des rechutes menée sur 6 mois chez les patients répondeurs. L'efficacité des doses de 5, 10 et 20 mg par jour a été démontrée dans une étude de recherche de dose sur 24 semaines.

Trouble anxiété généralisée :

L'escitalopram à des doses de 10 et 20 mg par jour s'est montré efficace dans les 4 études contrôlées versus placebo.

Les données poolées de 3 études de méthodologie similaire, regroupant 421 patients traités par escitalopram et 419 patients traités par placebo, retrouvaient respectivement 47,5 % et 28,9 % de répondeurs, ainsi que 37,1 % et 20,8 % de patients en rémission. Un effet durable est apparu dès la première semaine.

Le maintien de l'efficacité de l'escitalopram à une posologie de 20 mg par jour a été démontré dans une étude randomisée de maintien d'efficacité, conduite sur 24 à 76 semaines, chez 373 patients ayant répondu à une phase initiale de traitement en ouvert de 12 semaines.

Troubles obsessionnels compulsifs :

Dans une étude clinique randomisée en double insu, l'escitalopram à la posologie de 20 mg par jour s'est différencié du placebo pour le score total sur l'échelle Y-BOCS après 12 semaines de traitement.

Après 24 semaines de traitement, l'escitalopram aux posologies de 10 et 20 mg par jour s'est montré supérieur au placebo.

L'escitalopram a démontré une efficacité dans la prévention des rechutes, à des posologies de 10 et 20 mg/jour, au cours d'une étude randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo de 24 semaines, chez des patients répondeurs à l'escitalopram après 16 semaines de traitement en ouvert.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques :

Absorption :

L'absorption est presque totale et indépendante de la prise alimentaire. Le temps moyen pour atteindre la concentration maximale (T_{max} moyen) est de 4 heures après doses répétées. Comme avec le citalopram racémique, la biodisponibilité absolue de l'escitalopram est d'environ 80 %.

Distribution :

Le volume apparent de distribution ($V_d, \beta/F$) après administration orale est de 12 à 26 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 80 % pour l'escitalopram et ses principaux métabolites.

Biotransformation :

L'escitalopram est métabolisé par le foie en métabolites déméthylé et didéméthylé. Tous deux sont pharmacologiquement actifs. D'autre part, l'azote peut être métabolisé en N-oxyde métabolite par oxydation. L'escitalopram et ses métabolites sont en partie excrétés sous forme glucuroconjuguée. Après des doses répétées, les concentrations moyennes en déméthyl et didéméthyl métabolites atteignent respectivement 28-31 % et moins de 5 % de la concentration en escitalopram.

La biotransformation de l'escitalopram en son métabolite déméthylé fait intervenir principalement l'isoenzyme CYP2C19, avec une possible contribution des isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6.

Elimination :

La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}\beta$) après des doses répétées est d'environ 30 heures et la clairance plasmatique orale (Clorale) est d'environ 0,6 l/min. Les métabolites majeurs ont une demi-vie significativement plus longue.

L'escitalopram et ses métabolites majeurs semblent être éliminés par voie hépatique (métabolisme hépatique) et par voie rénale. La majeure partie est éliminée sous forme de métabolites urinaires.

Linéarité :

La pharmacocinétique est linéaire. L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en une semaine. Une concentration moyenne à l'équilibre de 50 nmol/l (de 20 à 125 nmol/l) est atteinte pour une posologie de 10 mg par jour.

Patients âgés de plus de 65 ans :

L'escitalopram semble être éliminé plus lentement chez les sujets âgés que chez les jeunes patients. L'exposition systémique (AUC) est environ 50 % plus importante chez le sujet âgé comparativement au volontaire sain jeune.

Insuffisance hépatique :

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Stades A et B de la classification de Child-Pugh) la demi-vie de l'escitalopram est environ deux fois plus longue et l'exposition est environ 60 % plus importante comparativement aux sujets ayant une fonction hépatique normale.

Insuffisance rénale :

Une demi-vie plus longue et une augmentation mineure de l'AUC ont été observées avec le citalopram racémique chez les patients présentant une fonction rénale réduite (Cl_{CR} : 10 - 53 ml/min). Les concentrations plasmatiques des métabolites n'ont pas été étudiées, mais elles pourraient être augmentées.

Polymorphisme

Il a été observé que les métaboliseurs lents pour l'isoenzyme CYP2C19 ont une concentration plasmatique de l'escitalopram 2 fois plus élevée que celle des métaboliseurs rapides. Aucune modification significative de l'AUC n'a été observée chez les métaboliseurs lents pour l'isoenzyme CYP2D6.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES :

6.1. Incompatibilités :

Sans objet.

6.2. Durée de conservation :

24 mois.

6.3. Précautions particulières de conservation :

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

7. Conditions de délivrance :

Médicament soumis à prescription médicale.

Prescription limitée à 12 semaines.

Liste I.

8. Présentation :

30 comprimés pelliculé sécables étuis contenant trois blisters, ALU/ PVC transparent.

9. Numéro d'identification administrative :

DE : 20/ 16 A 105/242.

10. Titulaire de la décision d'enregistrement

Sarl GROUPE SANTE.

Zone parcs et siège N°1, ZERALDA, ALGER, ALGERIE.

ANNEXE II

INFORMATIONS DESTINEES AU PUBLIC

1. Indications thérapeutiques :

Traitements des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

Traitements du trouble panique avec ou sans agoraphobie.

Traitements du trouble « anxiété sociale » (phobie sociale).

Traitements du trouble anxiété généralisée.

Traitements des troubles obsessionnels compulsifs.

2. Contre-indications :

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

L'association à un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectif et irréversible est contre-indiquée en raison du risque de syndrome sérotoninergique avec agitation, tremblements, hyperthermie, etc....

L'association de l'escitalopram à des inhibiteurs de la MAO-A réversibles (ex : moclobémide) ou à un inhibiteur de la MAO non sélectif et réversible, le linézolide, est contre-indiquée du fait du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique.

L'escitalopram est contre-indiqué chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT.

L'escitalopram est contre-indiqué en association avec d'autres médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT.

En cas de doute, ne pas hésiter à demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

3. Mise en garde et précautions d'emploi :

L'utilisation de ESTONYL® est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Aucun effet n'a été rapporté chez les patients recevant l'escitalopram. Cependant les patients doivent être informés que, très rarement, ont été rapportés des cas de somnolence susceptible d'affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4. PRECAUTIONS D'EMPLOI :

Le traitement doit être interrompu chez tout patient présentant des convulsions. L'apparition de symptômes de sevrage lors de l'arrêt du traitement est fréquente, particulièrement si l'arrêt est brutal.

5. Posologie et mode d'emploi :

La posologie usuelle est de 10 mg par jour. En fonction de la réponse thérapeutique individuelle, la posologie peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour, posologie maximale. En cas de troubles panique avec ou sans agoraphobie, d'insuffisance hépatique et chez les personnes de plus de 65 ans : une posologie initiale de 5 mg par jour est recommandée, avant une augmentation à 10 mg par jour.

La sécurité à des posologies supérieures à 20 mg par jour n'a pas été démontrée. ESTONYL® est administré en une seule prise journalière pendant les repas ou à distance de ceux-ci.

L'arrêt brutal doit être évité.

6. Autres effets possibles du médicament :

Comme tout produit actif, ce médicament peut, chez certaines personnes, entraîner des effets plus ou moins gênants :

Hallucinations, vertiges, somnolence, insomnie, hyperactivité, psychomotrice, tachycardie, palpitations, douleur abdominale, nausée, vomissement, dyspepsie, diarrhée, augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de la bilirubine, réactions hypersensibilité. Consultez votre pharmacien ou votre médecin si un effet indésirable est observé.

7. Conditions de délivrance :

Liste I

8. Durée de stabilité :

24 MOIS

9. Précautions particulières de conservation

Conserver à une température inférieure à 30°C.

ANNEXE III

ETIQUETTE

1. Dénomination :

ESTONYL®

2. Composition qualitative :

Principe Actif : oxalate d'escitalopram.

Excipients : QSP 1 comprimé.

3. Composition quantitative :

Principe Actif : oxalate d'escitalopram 10 mg/Comprimé.

Excipients : QSP 1 comprimé.

4. Forme pharmaceutique :

Comprimé pelliculé sécable.

5. Nature des excipients ayant un effet notoire :

NA.

6. Indications thérapeutiques :

Non.

7. Mode et voie d'administration :

Voie orale.

8. Ne pas laisser à la portée des enfants :

Oui.

9. Précautions particulières de conservation :

- Conserver à une température inférieure à 30°C.

-Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

Précautions particulières d'élimination des produits utilisés ou des déchets dérivés de ces produits :

Sans objet.

10. Nom et adresse du titulaire de la décision :

SARL Groupe Santé.

ZONE PARCS ET SIEGES N°1, ZERALDA, ALGER.

11. Produit autorisé N°

DE : **20/16 A 105/242.**

12. Conditions de délivrance et de prescription :

Liste I.

13. Numéro de lot de fabrication :

OUI.

14. Date limite d'utilisation :

OUI.

Date de révision : **Avril 2020.**